

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 24, № 4' 2025

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 18.09.2025 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 24,5; усл. печ. л. 22,8; уч.-изд. л. 23,6.

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

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 24, № 4 2025

Главный редактор -

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

Заместители главного редактора:

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

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

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

Отв. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

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

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

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

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

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

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

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

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

Address of the Editorial Office:

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

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

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

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

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



Printed: 18.09.2025
Format: 60x84 1/8. Litho

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

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 24, № 4 2025

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

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

Executive Editors:

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

Editorial Board:

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Невольских А.А., Авдеенко В.А., Резник И.П., Кукарская В.А., Агабабян Т.А., Почуев Т.П., Михалёва Ю.Ю., Зибиров Р.Ф., Гриневич В.Н., Орехов И.А., Синяев П.В., Есехов И.А., Юдин А.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Оптимальная доза индоцианина зеленого для картирования лимфатического коллектора при выполнении D3-лимфодиссекции под флуоресцентным контролем у пациентов с новообразованиями правой половины ободочной кишки	5
<i>Тихоновская М.Н., Шевчук А.С.</i> Детекция сторожевых лимфатических узлов при начальном раке яичников: первые результаты и перспективы	20
<i>Стукань А.И., Вторушин С.В., Богдан А.П., Семиглазова Т.Ю., Кудрина В.В., Бодня В.Н., Порханов В.А., Довлатбеян А.А., Чагиев М.А., Наниз А.А.</i> HER2-low статус как динамический биомаркер при раке молочной железы: молекулярные и клинические корреляции	29
<i>Веревкин И.В., Захаренко А.А.</i> Непосредственные результаты применения неоадьювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX у больных резектабельным раком поджелудочной железы	43
<i>Тонеев Е.А., Павлов М.О., Алиева Г.Г.</i> Результаты радикального хирургического лечения колоректального рака у пациентов моложе и старше 75 лет	54

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Перепечаева М.Л., Горева О.Б., Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю.</i> Кластер miR-17-92 и miR-203A как предикторы течения хронического миелолейкоза	66
<i>Сайткулова М.М., Брызгунова О.Е., Остальцев И.А., Пак С.В., Лактионов П.П., Коношенко М.Ю.</i> Внеклеточные микроРНК мочи как источник маркеров кастрационно-резистентного рака предстательной железы	82

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Ефанова Е.В., Старцева Ж.А., Фурсов С.А., Чернышова А.Л., Ткачук О.А., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Черняков А.А.</i> Влияние синбиотиков на лучевые реакции и кишечную микробиоту на фоне проведения дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы	93
---	----

ОБЗОРЫ

<i>Заридзе Д.Г.</i> Эпидемиология и профилактика рака пищевода	99
<i>Кострыгин А.К., Блинова К.А., Алексеев В.В., Фролова Д.Е., Суворов В.А., Золкина М.А., Гутова Д.В., Ионов К.А., Антропова В.В., Мишина И.Е.</i> Современные представления о биопсии сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы: обзор	112
<i>Лыков А.П., Агеева Т.А., Селякова М.С.</i> Этиология, эпидемиология, стратегии и причины низкой эффективности лечения светлоклеточного почечно-клеточного рака	122
<i>Фалалеева Н.А., Даниленко А.А., Сядрин М.Г.</i> Саркома Юинга: диагностика, комбинированная терапия	134
<i>Сиденко Е.А., Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Коршунов Д.А., Мох А.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Кондакова И.В.</i> Роль иммунных протеасом в механизмах лимфогенного метастазирования при немелкоклеточном раке легкого	147

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Расулов Р.И., Муратов А.А., Кувшинов А.Г., Пономаренко А.П., Булытов А.М., Малых Д.О.</i> Клиническое наблюдение удаления забрюшинной параганглиомы с резекцией и протезированием бифуркации аорты	155
<i>Перминов Ю.В., Нефедов А.О., Мортада М.М., Кудряшов Г.Г., Кызылова Е.М., Ходырева О.В., Яблонский П.К.</i> Особенности и подходы к лечению пациентов с сочетанием рака легкого и лимфопролиферативных заболеваний	162
<i>Валишин В.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Абдеев Р.Р., Уразин Р.Р., Мусин Ш.И., Валишина Л.А., Згоников В.И., Аюпов Р.Т., Старцев-Светличный И.Н.</i> Конверсионная лекарственная терапия в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Клиническое наблюдение	170
<i>Маркарова Е.В., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Шикина В.Е., Когония Л.М.</i> Сложности дифференциальной диагностики низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки. Клиническое наблюдение	178
<i>Диль О.С., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Чернышова А.Е.</i> Струма-карциноид яичника гигантских размеров с отдаленным метастазом в полость правого предсердия: редкий клинический случай	186

ЮБИЛЕЙ

Академик РАН О.И. Кит. К 55-летию со дня рождения	194
---	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Reznik I.P., Kukarskaya V.A., Agababyan T.A., Pochuev T.P., Mikhaleva Yu.Yu., Zibirov R.F., Grinevich V.N., Orekhov I.A., Sinyaev P.V., Evtehov I.A., Yudin A.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D.</i> Optimal indocyanine green dosage for lymphatic collector mapping during fluorescence-guided laparoscopic D3 lymph node dissection in patients with right colon cancer	5
<i>Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S.</i> Sentinel lymph node detection in early-stage ovarian cancer: primary results and perspectives	20
<i>Stukan A.I., Vtorushin S.V., Bogdan A.P., Semiglazova T.Yu., Kudrina V.V., Bodnya V.N., Porkhanov V.A., Dovlatbekyan A.A., Chagiev M.A., Naniz A.A.</i> HER2-low status as a dynamic biomarker in breast cancer: molecular and clinical correlations	29
<i>Vervekin I.V., Zakharenko A.A.</i> Immediate results of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFIRINOX regimen in patients with resectable pancreatic cancer	43
<i>Toneev E.A., Pavlov M.O., Alieva G.G.</i> Radical surgery outcomes in colorectal cancer patients aged younger and older than 75 years	54

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Perepechaeva M.L., Goreva O.B., Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu.</i> miR-17-92 and miR-203A clusters as predictors of the clinical course of chronic myeloid leukemia	66
<i>Saitkulova M.M., Bryzgunova O.E., Ostaltsev I.A., Pak S.V., Laktionov P.P., Konoshenko M.Yu.</i> Urinary extracellular miRNAs as potential biomarkers for castration-resistant prostate cancer	82

ONCOLOGY PRACTICE

<i>Efanova E.V., Startseva Zh.A., Fursov S.A., Chernyshova A.L., Tkachuk O.A., Sorokin O.V., Zinatulin S.N., Chernyakov A.A.</i> Effect of synbiotics on radiation-induced reactions and intestinal microbiota during external beam radiation therapy in patients with prostate cancer	93
--	----

REVIEWS

<i>Zaridze D.G.</i> Epidemiology and prevention of esophageal cancer	99
<i>Kostrygin A.K., Blinova K.A., Alekseev V.V., Frolova D.E., Suvorov V.A., Zolkina M.A., Gutova D.V., Ionov K.A., Antropova V.V., Mishina I.E.</i> Current concepts of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a literature review	112
<i>Lykov A.P., Ageeva T.A., Selyakova M.S.</i> Etiology, epidemiology, strategies and reasons of low efficiency of treatment of clear cell renal cell carcinoma	122
<i>Falaleeva N.A., Danilenko A.A., Syadrin M.G.</i> Ewing sarcoma: diagnosis, combination therapy. Literature review ...	134
<i>Sidenko E.A., Kakurina G.V., Yunusova N.V., Korshunov D.A., Mokh A.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Kondakova I.V.</i> The role of immune proteasomes in the mechanisms of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer	147

CASE REPORTS

<i>Rasulov R.I., Muratov A.A., Kuvshinov A.G., Ponomarenko A.P., Bulytov A.M., Malykh D.O.</i> Surgical removal of retroperitoneal paraganglioma with aortic bifurcation resection and replacement: a case report	155
<i>Perminov Yu.V., Nefedov A.O., Mortada M.M., Kudryashov G.G., Kyzlyova E.M., Khodyreva O.V., Yablonskiy P.K.</i> Features and approaches to treating patients with concurrent lung cancer and lymphoproliferative disorders	162
<i>Valishin V.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Abdeev R.R., Urazin R.R., Musin Sh.I., Valishina L.A., Zgonikov V.I., Ayupov R.T., Startsev-Svetlichny I.N.</i> Conversion therapy for hepatocellular carcinoma: a case report	170
<i>Markarova E.V., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Shikina V.E., Kogonia L.M.</i> Complexities in differential diagnosis of poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report	178
<i>Dil O.S., Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Trushchuk Yu.M., Pavlyukova E.N., Usov V.Yu., Chernyshova A.E.</i> Giant stromal ovarian carcinosarcoma with distant metastasis to the right atrium: a case report	186

ANNIVERSARIES

To the 55th anniversary of Prof. O.I. Kit, Full Member of the Russian Academy of sciences	194
---	-----

Для цитирования: Невольских А.А., Авдеенко В.А., Резник И.П., Кукарская В.А., Агабабян Т.А., Почуев Т.П., Михалёва Ю.Ю., Зибиров Р.Ф., Гриневич В.Н., Орехов И.А., Синяев П.В., Евтехов И.А., Юдин А.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оптимальная доза индоцианина зеленого для картирования лимфатического коллектора при выполнении Д3-лимфодиссекции под флуоресцентным контролем у пациентов с новообразованиями правой половины ободочной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 5–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-5-19

For citation: Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Reznik I.P., Kukarskaya V.A., Agababayan T.A., Pochuev T.P., Mikhaleva Yu.Yu., Zibirov R.F., Grinevich V.N., Orekhov I.A., Sinyayev P.V., Evtehov I.A., Yudin A.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Optimal indocyanine green dosage for lymphatic collector mapping during fluorescence-guided laparoscopic D3 lymph node dissection in patients with right colon cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 5–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-5-19

ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО ДЛЯ КАРТИРОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО КОЛЛЕКТОРА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ Д3-ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПОД ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМ КОНТРОЛЕМ У ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А.А. Невольских¹, В.А. Авдеенко¹, И.П. Резник¹, В.А. Кукарская²,
Т.А. Агабабян¹, Т.П. Почуев¹, Ю.Ю. Михалёва¹, Р.Ф. Зибиров¹,
В.Н. Гриневич¹, И.А. Орехов¹, П.В. Синяев¹, И.А. Евтехов¹, А.А. Юдин¹,
Л.О. Петров¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{3,4,5}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»
Россия, 620000, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Аннотация

Введение. Общепринятый подход к лечению рака правой половины ободочной кишки (РППОК) включает тотальную мезоколонэктомию (ТМКЭ) с послыным выделением органа и высокой перевязкой сосудов. Однако стандартизация объема лимфодиссекции отсутствует. В Европе чаще выполняют D2-лимфодиссекцию, а в Азии – D3-лимфодиссекцию с удалением апикальных лимфоузлов. Недостаточная визуализация лимфатической системы затрудняет оценку радикальности резекции без специализированных красителей. **Цель исследования** – оценка непосредственных результатов картирования регионарного лимфатического коллектора у больных РППОК с использованием индивидуального расчета дозы индоцианина зеленого (ICG). **Материал и методы.** В исследование включены 63 пациента с РППОК, которым в 2023–24 гг. выполнена лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия (ЛПГКЭ) с ТМКЭ и D3-лимфодиссекцией. Всем проводили колоноскопию с подслизистым введением

ICG проксимальнее и дистальнее опухоли. Доза ICG определялась эмпирически (группа 1, n=27) или индивидуально на основе площади висцерального жира (ПВЖ) по данным КТ (группа 2, n=36) – 1 мг/100 см² ПВЖ. Успешность картирования оценивали по пятиуровневой шкале. **Результаты.** Успешное картирование отмечено у 81,5 % пациентов группы 1 и у 100 % группы 2. Оптимальное картирование наблюдалось у 40,7 и 86,1 % соответственно ($p<0,001$). Частота осложнений составила 37,0 и 19,4 % ($p=0,156$), осложнения $\geq$ III степени – 7,2 и 2,8 % ($p=0,156$). Медиана исследованных лимфоузлов составила 46 и 53 ($p=0,054$), пораженных – 3 и 4 ($p=0,992$). **Заключение.** Индивидуальный расчет дозы ICG на основе ПВЖ целесообразен для достижения максимальной частоты успешного (100 %) и оптимального (86,1 %) картирования лимфатического коллектора при РПОК.

Ключевые слова: рак правой половины ободочной кишки, D3-лимфодиссекция, индоцианин зеленый, оптимальное картирование.

OPTIMAL INDOCYANINE GREEN DOSAGE FOR LYMPHATIC COLLECTOR MAPPING DURING FLUORESCENCE-GUIDED LAPAROSCOPIC D3 LYMPH NODE DISSECTION IN PATIENTS WITH RIGHT COLON CANCER

A.A. Nevolskikh¹, V.A. Avdeenko¹, I.P. Reznik¹, V.A. Kukarskaya²,
T.A. Agababyan¹, T.P. Pochuev¹, Yu.Yu. Mikhaleva¹, R.F. Zibirov¹,
V.N. Grinevich¹, I.A. Orekhov¹, P.V. Sinyaev¹, I.A. Evtehov¹, A.A. Yudin¹,
L.O. Petrov¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{3,4,5}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia

10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia

²Sverdlovsky Regional Oncological Dispensary

29, Soboleva St., Ekaterinburg, 620000, Russia

³RUDN University

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

⁴National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁵P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

3, 2nd Botkin passage, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Introduction. The standard approach to treating patients with right colon cancer (RCC) is complete mesocolic excision (CME), the main criteria of which include consequent surgical separation by sharp dissection of the visceral fascia layer from the parietal one and high ligation of blood vessels. However, the extent of lymph node dissection is currently not standardized. In European countries, D2 lymph node dissection is more often performed, while in many Asian countries, D3 lymph node dissection, based on the removal of the apical lymph nodes, is widely used. The lack of precise landmarks and insufficient visualization of the lymphatic system do not allow the surgeon to reliably judge the radicality of the resection of the lymphatic drainage zone without specialized dyes. **The aim of the study** was to evaluate the immediate results of regional lymphatic collector mapping in patients with RCC using individual dose calculation of indocyanine green (ICG). **Material and Methods.** The study included 63 patients with RCC who underwent laparoscopic right hemicolectomy (LRH) with CME and D3 lymph node dissection between January 2023 and October 2024. All patients underwent colonoscopy with submucosal administration of ICG 1 cm proximal and distal to the tumor on the day before surgery or on the day of surgery at least 3 hours before. In 27 patients (group 1), the ICG dose was determined empirically (0.5–7.5 mg, median 2.0 mg). In 36 patients (group 2), the dose was calculated individually based on the visceral fat area (VFA) determined by abdominal computed tomography (CT). The total ICG dose was 1 mg per 100 cm² of VFA. All cases were evaluated according to a five-level scale, with levels 1 and 5 considered as failed mapping and levels 2–4 as a positive result (successful mapping). **Results.** Successful mapping was recorded in 22 (81.5 %) of 27 patients in group 1 and in all 36 (100 %) patients in group 2. Moreover, optimal mapping (good visualization of the regional lymph collector in the NIR mode) was obtained in 11 (40.7 %) of 27 and 31 (86.1 %) of 36 patients, respectively ($p<0.001$). The complication rates were 37.0 % and 19.4 %, respectively ($p=0.156$), with complications of grade ≥ 3 according to Clavien–Dindo classification in 7.2 % and 2.8 % of patients ($p=0.156$). During the pathomorphological evaluation of the

removed specimen, the median number of examined lymph nodes (LN) was 46 (12–119) and 53 (33–139) ($p=0.054$), and the median of metastatic LNs was 3 and 4 nodes, respectively ($p=0.992$). **Conclusion.** When mapping the regional lymphatic collector using ICG in RCC, it is advisable to use an individual calculation of the ICG dose based on VFA, which allows achieving the maximum frequency of successful mapping (100 %) and optimal mapping in 86.1 % of cases.

Key words: right colon cancer, D3-lymphadenectomy, indocyanine green, optimal mapping.

Введение

Выполнение тотальной мезоколонэктомии (ТМКЭ) у пациентов со злокачественными новообразованиями ободочной кишки является общепринятым стандартом. Вместе с тем, нет точного понимания того, что же следует считать ТМКЭ. Согласно европейскому подходу [1–3], необходимо выполнять диссекцию в межфасциальном пространстве с сохранением целостности параколической фасции с высокой перевязкой питающих сосудов, в то время как азиатский подход [4] предполагает выполнение аналогичного объема операции с D3-лимфодиссекцией, а именно удалением апикальных групп лимфоузлов (ЛУ). Однако нет и общепринятых стандартов выполнения D3-лимфодиссекции и особенно при раке правой половины ободочной кишки (РППОК). В большей части работ описано удаление клетчатки по передней поверхности верхней брыжеечной вены (ВБВ) [5], но при этом в ряде исследований также проводилась диссекция и по передней поверхности верхней брыжеечной артерии [4, 6], а в единичных работах даже по задней поверхности ВБВ [7]. Отсутствие точных ориентиров и недостаточная визуализация лимфатической системы не позволяют хирургу без специализированных красителей и устройств достоверно судить о радикальности резекции зоны лимфооттока.

Оценка лимфооттока и картирование ЛУ представляются необходимой интраоперационной опцией, позволяющей визуализировать зону расположения апикальных ЛУ и оптимизировать выполнение лимфодиссекции. Особенно это важно при локализации опухоли в печеночном или селезеночном изгибе, поперечно-ободочной кишке, когда лимфоотток может осуществляться нетипично, в том числе в зоны, расположенные за пределами стандартных границ лимфодиссекции. Картирование ЛУ за пределами традиционной плоскости диссекции позволяет повысить радикальность хирургического вмешательства, особенно при местнораспространенных формах рака ободочной кишки (РОК).

В настоящее время для оценки лимфооттока широкое применение получил индоцианин зеленый (Indocyanine green, ICG). Проведено большое число пилотных исследований с использованием предоперационного введения ICG с целью картирования зоны лимфатического оттока от опухоли [8, 9]. Однако протокол картирования в исследованиях в части использования различных доз препарата,

точек введения, интервала времени от введения до операции значительно различался. С этой точки зрения актуальными являются разработка и применение расчета дозы ICG в зависимости от индивидуальных параметров пациента. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России картирование ЛУ при РОК применяется с ноября 2022 г.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов картирования регионарного лимфатического коллектора у больных РППОК с использованием индивидуального расчета дозы ICG с учетом площади висцерального жира (ПВЖ).

Материал и методы

В исследование включено 63 пациента со злокачественными новообразованиями правой половины ободочной кишки I–IV стадии, которым в период с января 2023 по октябрь 2024 г. было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии (ЛПГКЭ) с ТМКЭ и с D3-лимфодиссекцией. Всем пациентам с целью определения клинической стадии заболевания до хирургического вмешательства выполняли КТ органов брюшной полости, грудной клетки, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием. Эндоскопическое исследование толстой кишки выполняли с целью получения материала для гистологического исследования и исключения синхронной патологии толстой кишки.

Согласно разработанному протоколу, всем пациентам накануне операции или в день операции не менее чем за 3 ч осуществляли паратуморальное введение ICG при колоноскопии. Препарат вводили в подслизистый слой стенки кишки в двух точках – в 1 см проксимальнее и дистальнее опухоли. Перед введением ICG в подслизистый слой вводили 2 мл дистиллированной воды с целью создания «водяной подушки».

У 27 пациентов (группа 1) дозу ICG определяли эмпирически, при этом на разных этапах внедрения методики доза вводимого препарата была разной и варьировала от 0,5 до 7,5 мг (медиана – 2,0 мг). У 36 пациентов (группа 2) дозу рассчитывали индивидуально, исходя из ПВЖ, определяемой по данным КТ брюшной полости [10]. Обработку полученных изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции Wizard, США. Измерение ПВЖ осуществляли на поперечном изо-

бражении на уровне L3. В зоне интереса жировая ткань определялась автоматически, при выборе значений плотности в диапазоне от -160 HU до -50 HU. Общая доза ICG составляла 1 мг препарата на 100 см² ПВЖ.

Всем больным выполнены хирургические вмешательства в объеме ЛПГКЭ с ТМКЭ и D3-лимфодиссекцией. Объем операции включал ТМКЭ с обязательным удалением ЛУ 203-й и 213-й групп ЛУ при опухолях слепой кишки и восходящего отдела ободочной кишки. У пациентов с локализацией опухоли в области печеночного изгиба и правой половины поперечной ободочной кишки дополнительно выполняли удаление 223-й группы ЛУ.

Хирургические вмешательства выполняли на эндоскопическом оборудовании STORZ IMAGE 1 Rubina (видеоэндоскоп 4K-3D-NIR/ICG), позволяющем получать изображения в режиме сочетания белого света и ближнего инфракрасного излучения (NIR). Все случаи оценивали по пятиуровневой шкале (табл. 1), в которой 1-й и 5-й уровни расценивали как неудавшееся картирование, а 2–4-й уровни как положительный результат (удавшееся картирование). В процессе хирургического вмешательства вся окрашенная зона лимфооттока также подлежала удалению, тем самым границы лимфодиссекции были индивидуально определены у каждого пациента. В случаях визуализации отдельно светящихся ЛУ вне границ лимфооттока их удаляли и исследовали отдельно. Видеозаписи всех

хирургических вмешательств были сохранены на сервере учреждения и доступны просмотру.

Методика патоморфологического исследования удаленного препарата, помимо рутинного метода макро- и микроскопического исследования, включала в себя оценку качества мезоколонэктомии, которую проводили согласно общепринятым критериям, предложенным N.P. West et al. [11], – все случаи делили на 3 категории: хорошее, удовлетворительное и плохое качество мезоколонэктомии. Кроме того, проводили визуальную оценку качества ТМКЭ с использованием классификации S. Benz et al. [12]. Все удаленные препараты разделяли на 4 группы в зависимости от полноты удаления клетчатки из области хирургического ствола и брыжейки ободочной кишки (табл. 2). Также производили измерение расстояния от уровня перевязки магистральной артерии до опухоли и до ближайшей кишечной стенки, общей протяженности препарата и размера опухоли в наибольшем измерении, осуществляли картирование и выделение ЛУ по группам, согласно японской клинической классификации [4], фотофиксацию основных этапов макроскопического исследования.

Первичной конечной точкой исследования была частота удавшихся картирований. Вторичной конечной точкой исследования была частота оптимальных картирований. По данным показателям проведен сравнительный анализ пациентов, у которых дозу ICG определяли эмпирически,

Таблица 1/Table 1

Шкала оценки качества ICG-картирования зоны лимфатического оттока
A scale for evaluating the quality of ICG lymph node mapping

Результат картирования/ Mapping results	Интраоперационная картина режиме NIR/Intraoperative NIR fluorescence imaging
1 Слабое окрашивание/ Weak staining	Окрашивание региональных ЛУ не наступало в принципе. У ряда пациентов имелось окрашивание стенки толстой кишки в зоне введения ICG/The staining of regional LNs did not occur. A number of patients had colon wall staining in the ICG injection area
2 Недоокрашивание/ Under-staining	Окрашивание региональных ЛУ неинтенсивное, апикальные ЛУ хорошо визуализируются только при приближении лапароскопа или в процессе диссекции/The staining of regional LNs is not intense, apical LNs are well visualized only when approaching a laparoscope or during dissection
3 Оптимальное/ Optimal	Зона лимфатического оттока от опухоли четко визуализируется, отмечается интенсивное свечение апикальных ЛУ. Окрашивание окружающих органов и тканей отсутствует/The area of lymphatic drainage from the tumor is clearly visualized, there is an intense light emission by the apical LNs. There is no staining of the surrounding organs and tissues
4 Переокрашивание/ Over-staining	Зона лимфатического оттока от опухоли визуализируется, имеется интенсивное свечение апикальных ЛУ, лимфатических протоков и остаточное пропитывание ICG окружающих тканей/The area of lymphatic drainage from the tumor is visualized, there is an intense light emission by the apical LNs, lymphatic ducts and residual ICG suffusion in surrounding tissues
5 Избыточное окрашивание/ Excessive staining	Выраженное окрашивание брыжейки правой половины ободочной кишки, висцеральной и париетальной брюшины, двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы, истечение ICG из тканей при диссекции. Зона лимфатического оттока не визуализируется в результате переокрашивания/Pronounced staining of the mesentery of the right colon, visceral and parietal peritoneum, duodenum, head of the pancreas, ICG discharge from tissues during dissection. The lymphatic drainage zone is not visualized as a result of over-staining

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Шкала оценки качества ТМКЭ, предложенная S. Benz et al.
CME quality assessment scale proposed by S. Benz et al.

Тип/ Type	Качество ТМКЭ/CME quality
Тип 0/ Type 0	Истинная ТМКЭ; сосудистая ножка, представленная подвздошно-ободочными сосудами и средние ободочные сосуды (правая ветвь средней ободочной артерии) соединяются полоской ткани из области хирургического ствола (пакетом клетчатки с передней и боковой поверхности верхней брыжеечной вены); при этом типе резецированная брыжейка ободочной кишки имеет внешний вид рамки, представленной латерально толстой кишкой, снизу – подвздошно-ободочными сосудами, сверху – правой верхней ободочной веной (ПВОВ) и медиально – хирургическим стволом с мезоколическим окном посередине, представленным бессосудистым участком брыжейки ободочной кишки/True CME specimen. The stalks of the ileocolic vessels and middle colic vessels (or right branches of the middle colic vessels) are connected by tissue of the surgical trunk (lymphatic tissue package covering the superior mesenteric vein). The mesocolic window has a complete medial frame of mesocolic tissue
Тип 1/ Type 1	Сосудистые ножки подвздошно-ободочных и средне-ободочных сосудов присутствуют, однако отсутствует клетчатка между ними из области хирургического ствола/The stalks of ileocolic and middle colic vessels are present but are not connected by tissue. The frame of the mesocolic window is not complete on its medial aspect
Тип 2/ Type 2	Макропрепарат имеет только одну сосудистую ножку, состоящую из подвздошно-ободочных сосудов с длиной более 50 % от предполагаемой/The stalks of the ileocolic vessels are present with more than 50 % of their anticipated length according to the geometric configuration of the specimen but the middle colic vessels are not detectable. The frame of the window has a medial and cranial defect
Тип 3/ Type 3	Присутствует только сосудистая ножка из подвздошно-ободочных сосудов, при этом длина ее менее 50 % от предполагаемой/Ileocolic vessels have an amputated appearance (less than 50 % of the anticipated length according to the geometric configuration of the specimen). The window is not detectable

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

и пациентов, у которых расчет дозы препарата осуществляли индивидуально на основании показателя ПВЖ.

Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). При описательной статистике основные параметры представлены в виде медиан ряда значений показателей, в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Оценку уровня статистической значимости различий между показателями проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при величине p меньше 0,05.

Результаты

У большинства больных имелась II–III стадия заболевания (табл. 3). В большей части случаев новообразования локализовались в восходящем отделе ободочной кишки и слепой кишке. Всем пациентам выполнена D3-лимфодиссекция с удалением апикальных групп ЛУ. В процессе мобилизации чаще применяли каудо-краниальный способ мобилизации правой половины ободочной кишки, т. к. он позволяет четко визуализировать сосудистую ось, безопасно выделить и клипировать питающий сосуд у его основания. Перевязку питающих сосудов осуществляли только после окончания выделения всех сосудистых структур по ходу ВБВ.

При оценке непосредственных результатов лечения (табл. 4) медиана длительности хирур-

гического вмешательства значимо в группах не отличалась – 260 (150–370) и 248 (150–455) мин ($p=0,833$). Медиана объема кровопотери составила 100 мл в обеих группах ($p=0,355$). Конверсия доступа была проведена в 2 (7,4 %) случаях в группе с эмпирическим подбором дозы – в первом из-за выраженного спаечного процесса после ранее перенесенной операции, во втором – из-за абсцесса в большом сальнике; и в 3 (8,3 %) случаях – при индивидуальном расчете ($p=0,999$), причиной которой у двух пациентов явился спаечный процесс, у одного – опухолевая инвазия в стенку двенадцатиперстной кишки.

Оценку эффективности применения ICG при выполнении ПГКЭ с D3-лимфодиссекцией проводили в процессе хирургического вмешательства, а в спорных случаях – при повторном пересмотре видеозаписей операций. В результате удавшиеся картирования зарегистрированы у 22 (81,5 %) пациентов в группе 1 и у 36 (100 %) пациентов в группе 2 (табл. 5). При этом оптимальное картирование (хорошая визуализация регионарного лимфоколлектора в флуоресцентном режиме, рис. 1) получено у 11 (40,7 %) и 31 (86,1 %) пациента соответственно ($p<0,001$). В 5 случаях в группе 1 картирование было расценено как неудавшееся. В двух случаях (пациент 26, ПВЖ – 180 см², доза ICG – 7,5 мг и пациент 27, ПВЖ – 170 см², доза ICG – 7,5 мг) наблюдалось избыточное окрашивание брюшины, брыжеек ободочной и тонкой кишки, петель кишечника, что не позволяло провести идентификацию регионарного лимфатического

Таблица 3/Table 3

Характеристика больных
Baseline characteristics

Параметр/Parameter	Группа 1/Group 1 (n=27)	Группа 2/Group 2 (n=36)	p
Пол (муж/жен)/ Gender (men/women)	11 (40,7 %)/16 (59,3 %)	17 (47,2 %)/19 (52,8 %)	0,798
Медиана возраста, лет/Age, years	62 (48–84) CI 95 % [59; 66]	63 (38–77) CI 95 % [60; 71]	0,453
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,0 (18,7–42,1) CI 95 % [26,4; 30,9]	29,0 (19,4–43,8) CI 95 % [27,1; 31,6]	0,775
ПВЖ, см ² /VFA, cm ²	172 (52–407) CI 95 % [139; 225]	180 (26–450) CI 95 % [167; 205]	0,769
Локализация опухоли/Tumor site			
Слепая кишка/Cecum	9 (33,3 %)	8 (22,2 %)	0,507
Восходящий отдел/Ascending	9 (33,3 %)	18 (50,0 %)	
Печеночный изгиб/Hepatic flexure	4 (14,8 %)	6 (16,7 %)	
Поперечно-ободочная кишка/ Transverse colon	5 (18,5 %)	4 (11,1 %)	
Глубина инвазии опухоли/Depth of tumor invasion			
T1	1 (3,7 %)	1 (2,8 %)	0,499
T2	8 (29,6 %)	6 (16,7 %)	
T3	17 (63,0 %)	25 (69,4 %)	
T4	1 (3,7 %)	4 (11,1 %)	
Поражение регионарных лимфоузлов/Regional lymph node			
N0	15 (55,6 %)	17 (47,2 %)	0,807
N1	7 (25,9 %)	11 (30,6 %)	
N2	5 (18,5 %)	8 (22,2 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Результаты хирургических вмешательств
Surgical outcomes

Параметр/Parameter	Группа 1/Group 1 (n=27)	Группа 2/Group 2 (n=36)	p
Продолжительность операции, мин/ Surgery time, min	260 (150–370) CI 95 % [220; 295]	248 (150–455) CI 95 % [225; 280]	0,833
Медиана объема кровопотери, мл/ Estimated blood loss, ml	100 (50–200) CI 95 % [50; 150]	100 (10–300) CI 95 % [40; 150]	0,355
Медиана послеоперационного койко-дня, дни/ Postoperative hospital stay, days	7 (6–22) CI 95 % [7; 8]	7 (5–25) CI 95 % [7; 8]	0,701
Объем хирургического вмешательства/Extent of surgery			
Стандартная/Standard	25 (92,6 %)	30 (83,3 %)	0,448
Комбинированная/Combined	1 (3,7 %)	2 (5,6 %)	0,999
Симультанная/Simultaneous	1 (3,7 %)	4 (11,1 %)	0,381
Конверсия/Conversion	2 (7,4 %)	3 (8,3 %)	0,999
Осложнения по классификации Clavien–Dindo/Clavien–Dindo Complications			
I	8 (29,6 %)	4 (11,1 %)	0,156
II	–	2 (5,5 %)	
III	2 (7,4 %)	1 (2,8 %)	
IV–V	–	–	
Всего осложнений/All complications	10 (37,0 %)	7 (19,4 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Результаты картирования зоны лимфатического коллектора

Results of ICG lymphatic mapping

№	Группа/ Group	Возраст/ Age	ИМТ/ BMI	pT	pN	Время до операции/ Time to surgery, hours	Число точек введения/ Number of in- jection points	Доза, мг/ Dose, mg	Результат/ Outcome	ПВЖ, см ² / VFA, cm ²
1	1	58	30,4	3	2	22,5	3	0,5	1	240
2	1	78	36,4	2	0	1,5	2	2	1	172
3	1	59	28,8	3	1	3	2	2	1	235
4	1	52	26	3	0	27	2	1,5	2	294
5	1	53	30,9	3	1	27	2	2	2	257
6	1	61	41,2	2	0	4	2	3	2	254
7	1	60	28,4	4	2	5	2	1	3	139
8	1	66	26,4	3	2	3,5	2	1,5	3	166
9	1	65	42,1	3	2	30	2	1,5	3	194
10	1	54	27,2	3	0	4,5	2	2	3	124
11	1	84	23	2	0	6	2	2	3	52
12	1	65	27,3	3	0	6,5	2	2	3	258
13	1	62	30,4	2	0	7	2	2	3	145
14	1	61	28	3	0	19	2	2	3	154
15	1	70	26,5	3	0	25	2	2	3	95
16	1	74	32	1	1	28	2	2	3	407
17	1	50	27,3	2	0	4	3	3,75	3	136
18	1	65	33,9	3	1	21,5	2	2	4	140
19	1	66	22,9	3	1	22	2	2	4	189
20	1	67	18,7	2	1	24	2	2	4	85
21	1	51	24,4	2	2	25	2	2	4	104
22	1	59	26,8	3	0	26	2	2	4	193
23	1	60	26,2	2	1	24	2	2,52	4	126
24	1	71	32,6	3	0	3	2	3,1	4	225
25	1	48	25,6	3	0	24	3	7,5	4	197
26	1	65	39,1	3	0	7	3	7,5	5	180
27	1	63	28,1	3	0	48	3	7,5	5	170
28	2	47	20	3	1	0,5	2	0,3	3	26
29	2	38	22,2	3	0	3,5	2	0,4	3	42
30	2	53	19,4	4	2	27,5	2	0,6	3	63
31	2	57	20,7	4	1	25	2	0,9	3	87
32	2	55	24,9	3	0	2	2	1	3	102
33	2	64	23,4	3	2	18	2	1	3	103
34	2	48	32,9	3	2	24,5	2	1,1	3	110
35	2	63	23,9	2	0	18,5	2	1,2	3	116
36	2	71	27,3	2	0	6	2	1,6	3	161
37	2	70	32	3	0	24,5	2	1,6	3	162
38	2	77	27,1	3	0	4	2	1,7	3	167
39	2	42	43,8	2	1	4	2	1,7	3	170
40	2	61	39	3	2	22	2	1,7	3	172
41	2	61	31,6	3	0	29	2	1,7	3	171
42	2	62	35,3	3	2	21	2	1,8	3	180
43	2	71	33	3	0	21,5	2	1,8	3	175
44	2	74	27,9	4	0	6	2	1,9	3	188
45	2	68	23,8	3	0	24	2	1,9	3	187
46	2	77	24,1	3	0	24,5	2	1,9	3	192
47	2	61	33,1	3	1	4	2	2	3	198
48	2	70	31,6	3	1	20	2	2	3	202
49	2	71	34,8	1	0	21	2	2	3	208
50	2	66	28	4	2	24	2	2	3	205

Окончание таблицы 5/End of Table 5

51	2	76	27	3	1	26,5	2	2	3	196
52	2	54	28	2	0	6,5	2	2,1	3	210
53	2	74	32,3	3	1	21,5	2	2,2	3	220
54	2	73	29,1	2	0	19,5	2	2,4	3	240
55	2	75	25,5	3	1	3,5	2	2,6	3	261
56	2	59	29	3	2	6,5	2	2,8	3	282
57	2	53	29,4	3	0	21	2	3	3	295
58	2	61	38,4	3	1	8	2	4,5	3	450
59	2	39	30,8	3	1	5	2	1,66	4	166
60	2	75	29,6	2	1	5	2	1,7	4	167
61	2	60	35,1	3	0	22	2	2,1	4	207
62	2	72	29,6	3	0	18	2	2,4	4	238
63	2	76	28,4	3	2	8	2	2,6	4	255

Примечания: цифры в столбце «результат» обозначают: 1 – неудавшееся картирование, слабое окрашивание; 2 – удавшееся картирование, недоокрашивание; 3 – удавшееся картирование, оптимальное картирование; 4 – удавшееся картирование, переокрашивание; 5 – неудавшееся картирование, избыточное окрашивание; таблица составлена авторами.

Notes: the numbers in the ‘outcome’ column indicate 1 – failed mapping, weak staining; 2 – successful mapping, under-staining; 3 – successful mapping, optimal mapping; 4 – successful mapping, over-staining; 5 – failed mapping, excessive staining; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Сопоставление количества исследованных и пораженных ЛУ по группам
Comparison of the number of harvested and metastatic LNs by groups

Группа/ Group	Параметр/ Parameter	201	202	203	211	212	213	221	222	223	Всего/ Total
Группа 1/ Group 1 (n=27)	Медиана	9	5	6	3	2	5	4	1	6	46 (12–119)
	исследованных ЛУ/ Harvested LNs, median	(3–29)	(2–18)	(1–20)	(1–12)	(1–9)	(1–22)	(1–21)	(1–12)	(2–11)	CI 95 % [39; 54]
	Медиана	3	1	2	1	1	0	2	0	1	3 (1–18)
	пораженных ЛУ/ Metastatic LNs, median	(1–17)	1	(2–3)	(1)	(1)	(0)	(1–5)	(0)	(1)	CI 95 % [1; 3]
Группа 2/ Group 2 (n=36)	Медиана	15	5	10	6	2	6	5	2	8	53 (33–139)
	исследованных ЛУ/ Harvested LNs, median	(3–56)	(1–25)	(1–31)	(1–21)	(1–15)	(1–22)	(1–15)	(1–11)	(1–17)	CI 95 % [45; 59]
	Медиана	4	2	2	2	1	1	1	0	2	4 (1–21)
	пораженных ЛУ/ Metastatic LNs, median	(1–17)	(1–4)	(1–3)	(1–8)	(1)	(1)	(1)	(0)	(2)	CI 95 % [1; 2]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

коллектора. У 3 других пациентов (пациент 1, ПВЖ – 240 см², доза ICG – 0,5 мг; пациент 2, ПВЖ – 172 см², доза – ICG 2 мг; пациент 3, ПВЖ – 235 см², доза ICG – 2 мг), напротив, наблюдалось слабое окрашивание, также не позволившее идентифицировать зону лимфоотока от опухоли. Если у пациентов 1 и 3 общая доза ICG была относительно небольшой при большой ПВЖ, что может быть объяснением неудавшегося картирования, то у пациента 2 доза составила 2 мг при средней в российской популяции пациентов ПВЖ, равной 176 см². Возможным объяснением неудавшегося картирования является небольшой интервал между введением препарата и началом операции – менее 1,5 ч, так как у данного пациента имелось отклонение от протокола картирования.

В группе 2 оптимальное окрашивание зоны лимфатического коллектора было зарегистриро-

вано в 31 (86,1 %) случае. В 5 случаях (пациент 59, ПВЖ – 166 см², доза ICG – 1,7 мг; пациент 60, ПВЖ – 167 см², доза ICG – 1,7 мг; пациент 61, ПВЖ – 207 см², доза ICG – 2,1 мг; пациент 53, ПВЖ – 238 см², доза ICG – 2,4 мг; пациент 54, ПВЖ – 255 см², доза ICG – 2,6 мг) наблюдали незначительное переокрашивание тканей, не искажающее ориентиры лимфатического оттока. Данные изменения в результате картирования сложно интерпретировать на малой выборке, также необходим поиск других факторов, влияющих на результат картирования (табл. 5).

Частота послеоперационных осложнений была несколько выше в группе с эмпирическим расчетом дозы ICG – 37,0 % (n=10) и 19,4 % (n=7), но не достигла уровня статистической значимости (p=0,156). В большинстве случаев осложнения были I–II степени по классификации Clavien–

Таблица 7/Table 7

Патоморфологическая характеристика групп

Pathology outcome details

Параметр/Parameter	Группа 1/Group 1 (n=27)	Группа 2/Group 2 (n=36)	p
Качество мезоколонэктомии по West/Quality of mesocolic excision according to N.P. West			
Степень 1/Grade 1	—	—	0,077
Степень 2/Grade 2	3 (11,1 %)	11 (30,6 %)	
Степень 3/Grade 3	24 (88,9 %)	25 (69,4 %)	
Качество удаленного препарата по Benz/Quality of the removed specimen according to S.R. Benz			
Тип 0/Type 0	19 (70,4 %)	26 (72,2 %)	0,933
Тип 1/Type 1	5 (18,5 %)	7 (19,4 %)	
Тип 2/Type 2	3 (11,1 %)	3 (8,3 %)	
Степень дифференцировки опухоли/Tumor grade			
G1	1 (3,7 %)	4 (11,1 %)	0,325
G2	21 (77,8 %)	22 (61,1 %)	
G3	5 (18,5 %)	10 (27,8 %)	
Медиана протяженности удаленного препарата, см/ Median length of the removed specimen, cm	32,5 (24,0–180,0) CI 95 % [28; 39]	34 (21,0–72,0) CI 95 % [27; 38]	0,958
Протяженность опухоли в наибольшем измерении, см/Tumor diameter, cm	4,5 (1,5–11,0) CI 95 % [3; 7]	3,5 (2,0–9,0) CI 95 % [2,5; 5]	0,149
Медиана расстояния от опухоли до уровня перевязки ближайшей магистральной артерии, см/ Median distance from the tumor to the level of ligation of the nearest main artery, cm	9 (4,5–17,0) CI 95 % [7; 12]	10 (5,0–17,0) CI 95 % [9; 11]	0,803
Медиана расстояния от места перевязки магистральной артерии до кишечной стенки, см/ Median distance from the site of ligation of the main artery to the bowel wall, cm	8 (4,5–14,0) CI 95 % [7; 11]	9 (4,5–14,0) CI 95 % [7; 10]	0,826
Перинеуральная инвазия/Perineural invasion	4 (14,8 %)	6 (16,7 %)	0,999
Лимфоваскулярная инвазия/ Lymphovascular invasion	9 (33,3 %)	15 (41,7 %)	0,603

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Dindo. Повторные хирургические вмешательства выполнены 3 пациентам – в 2 и в 1 случае в группах соответственно ($p=0,999$). Медиана длительности послеоперационного периода в обеих группах составила 7 дней ($p=0,701$).

При патоморфологической оценке удаленного препарата медиана количества исследованных ЛУ в группах была практически одинакова – 46 (12–119) и 53 (33–139) ЛУ ($p=0,054$), медиана пораженных ЛУ составила 3 и 4 узла соответственно ($p=0,992$). В табл. 6 представлены медианы исследованных и пораженных ЛУ по группам, согласно японской классификации. Поражение апикальных ЛУ зарегистрировано у 3 (11,1 %) пациентов в первой группе и в 4 (11,1 %) случаях во второй ($p=0,999$). По результатам визуальной и морфологической оценки препарата значимые различия между группами не отмечены (табл. 7).

Обсуждение

Дискуссия о том, какой объем лимфодиссекции необходимо выполнять пациентам с РППОК, ведется на протяжении многих лет. Согласно

российским и европейским клиническим рекомендациям [1–3, 13], необходимо выполнять высокую перевязку питающего сосуда, но сам объем лимфодиссекции не определен. Только в японских клинических рекомендациях [4] закреплено выполнение Д3-лимфодиссекции при РППОК категории Т2 и более. Вместе с тем, существует достаточно большая гетерогенность в понимании объема и границ резекции при выполнении Д3-лимфодиссекции, а также вариабельность определений в представлении ЛПГКЭ [5, 14]. Вариабельность методик, несогласованность терминов и различный тип исследований не дают возможности выделить лучший вариант выполнения Д3-лимфодиссекции, позволяющий удалить большее количество ЛУ, вовлеченных в зону лимфатического оттока от опухоли. Ввиду этого актуальной представляется визуализация лимфатического коллектора при РППОК.

На данный момент имеется большое количество исследований, в которых с целью картирования зоны лимфатического оттока при РППОК применяли ICG. Визуализация ЛУ и лимфатических

Таблица 8/Table 8

Клинические исследования по использованию ICG с целью картирования лимфатического коллектора при РКО

Clinical studies on the use of ICG lymphatic mapping in colon cancer

Автор, год/ Authors, year	n	Стадия/ Stage	Доза ICG, мг/ ICG dose, mg	Число точек введения/ Number of injection points	Интервал до операции, ч/ Time to surgery, hours	ЛУ, медиана/ LNs, median	Доля удавшихся картирований/ Successful mapping
Ahn H. et al., 2021 [15]	192	T0–T2 – 52,6 % T3–T4 – 47,4 %	0,3–12	≥2	16–18	33	70,8 %
Ribero D. et al., 2022 [16]	70	T0–T1 – 14,3 % T2–T3 – 85,7 %	3	4	24–72	16 (5–24)	100 %
Petz W. et al., 2021 [17]	50	0–II – 56,0 % III–IV – 44,0 %	3	4	3–31	34 (12–86)	100 %
Ho M.F. et al., 2022 [18]	21	pT1–T2 – 42,9 % pT3–T4 – 57,1 %	1–3	2–3	144	н.д.	86 %
Sato Y. et al., 2021 [19]	155	0–II – 73,5 % III–IV – 26,5 %	0,5	2	н.д.	н.д.	н.д.
Ushijima H. et al., 2020 [20]	57	0–II – 57,9 % III–IV – 42,1 %	0,5–0,75	1	24–48	н.д.	75 %
Park J.H. et al., 2018 [21]	25	T3–T4 – 100 %	2,5–10	1–2	3–24	41	100 %
Nishigori N. et al., 2016 [22]	19	T0–T1 – 36,8 % T2–T3 – 63,2 %	0,5–0,75	2–3	24–48	н.д.	100 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

сосудов позволяет оптимизировать и персонализировать выполнение лимфодиссекции. Однако протокол внутритканевого введения препарата значительно отличается в разных исследованиях в части использования различных доз препарата, точек введения, интервала времени от введения до операции, используемого источника света. При этом ни в одном из исследований не проводили индивидуальный расчет дозы препарата, а частота удавшихся картирований колебалась в диапазоне от 70 до 100 % (табл. 8) [15–22].

Так, в работе Н. Ahn et al. [15] у 192 больных колоректальным раком было выполнено картирование лимфатического коллектора – ICG вводили в подслизистый слой толстой кишки в нескольких точках дистальнее опухоли. При этом общая частота успешного картирования апикальных ЛУ составила 70,8 %. При многофакторном анализе достоверное влияние на частоту успешных лимфографий оказывали индекс массы тела, общая доза вводимого препарата, количество точек инъекций, а также источник света камеры. В значительной степени результат картирования зависел от общего количества вводимого ICG. Авторы, разделив пациентов на 5 подгрупп в зависимости от общей дозы (>12 мг, 1–12 мг, 1–0,5 мг, 0,5–0,3 мг и <0,3 мг), определили, что частота оптимальной визуализации зоны лимфатического оттока была самой высокой при введении от 0,5 до 1 мг ICG – 84,0 % (p=0,002). При использовании доз ICG в интервале от 1 до 12 мг частота удавшихся картирований составляла порядка 60 %.

В исследовании GREENLIGHT, проведенном в Швейцарии [16], ICG вводили в нескольких точках рядом с опухолью в дозе 3 мг за 24 (49 пациентов) или 72 ч (21 пациент) до операции. Первичной конечной точкой исследования было число пациентов, у которых флуоресцентное картирование ЛУ изменило пределы лимфодиссекции по сравнению со стандартными анатомическими ориентирами при белом свете. Для этого авторы перед началом диссекции обозначали монополярным электроинструментом границы планируемой ДЗ-лимфодиссекции. Только после этого в режиме NIR определяли наличие и локализацию флуоресцирующих ЛУ. В итоге у 35 (50 %) пациентов границы лимфодиссекции после использования методики флуоресцентного картирования ЛУ были изменены. В зависимости от локализации опухоли изменение границ лимфодиссекции чаще происходило при РПКО (63,1 %) по сравнению с опухолями левой половины ободочной (55,0 %) и прямой (38,7 %) кишки, однако различия не достоверны (p=0,212). При этом авторы отметили, что время также оказывало влияние на качество картирований – при введении ICG за 24 ч до операции доля пациентов, у которых изменился план диссекции, была почти в 2 раза выше по сравнению с 72 ч – 57,1 и 33,3 % соответственно, но эти различия также не достигли статистической значимости (p=0,116).

В исследовании W. Petz et al. [17] также была установлена единая доза вводимого паратуморально ICG – 3 мг, при этом у 17 (34,0 %) из 50

пациентов авторы отметили наличие аберрантного лимфатического оттока от опухоли. В дальнейшем при патоморфологическом исследовании поражение ЛУ вне стандартных границ лимфоколлектора зарегистрировано в 5 (29,4 %) из 17 случаев. Согласно данным других исследований, наличие ЛУ вне стандартных границ D3-лимфодиссекции (в том числе вдоль левой ветви средней ободочной артерии) составляет от 3,5 до 34,0 % [23, 24]. При этом частота метастатического поражения аберрантных ЛУ достигала 9,8 % [25].

Следует отметить, что в целом нет противоречий в том, что при применении ICG в дозе 0,5–1 мг в работе Н. Ahn et al. [15] и в дозе 3 мг в исследованиях GREENLIGHT [17] и W. Petz et al. [17] показаны сопоставимые результаты картирования зоны лимфатического оттока при РППОК. Обращаясь к популяционным характеристикам населения стран, в которых были проведены работы, следует сказать, что имеются выраженные различия в индексе массы тела, но, что более значимо, – в ПВЖ в разных странах. ПВЖ в европейской популяции (100–250 см²) почти в два раза выше, чем в азиатской (60–150 см²) [26]. На наш взгляд, расчет дозы ICG, исходя из ПВЖ пациента, необходим для улучшения качества картирования и индивидуализации объема лимфодиссекции.

Качество картирования может быть действительно разным, именно поэтому нами разработана пятиуровневая шкала оценки его результатов. Оптимальное картирование – это те случаи, когда во флуоресцентном режиме наблюдается свечение всех региональных ЛУ – от ЛУ первого порядка до апикальных, при этом отсутствует окрашивание окружающих органов и тканей (окрашивание толстой кишки дистальнее опухоли является побочным эффектом подслизистого введения красителя). При введении эмпирически рассчитанных доз ICG без учета ПВЖ оптимальные картирования были получены у 40,7 % пациентов, тогда как при индивидуальном расчете дозы препарата данный показатель составил 86,1 % ($p < 0,001$). Таким образом, более чем у 4 из 5 пациентов было получено хорошее качественное изображение всего регионарного лимфатического коллектора. Современные технологии визуализации при лапароскопической хирургии позволяют работать одновременно в режиме белого света и NIR, что очень удобно, и

качество окрашивания лимфатических структур играет большую роль.

Сравнение наших результатов картирования с применением индивидуального расчета дозы ICG с мировым опытом маркировки зоны лимфатического оттока позволило сделать вывод о том, что индивидуализация методики по определенному стандарту возможна и необходима для повышения качества картирования. Введение стандартных доз ICG не позволяет эффективно визуализировать зону лимфатического оттока от опухоли у всех больных РППОК, в то время как индивидуальный расчет препарата, исходя из ПВЖ, позволяет достичь частоты удавшихся картирования в 100 % и оптимальных картирования в 86,1 % случаев. Открытым остается вопрос о том, каким должен быть интервал введения ICG до операции. Наш опыт картирования позволяет утверждать, что ICG оптимально вводить в интервале от 3 до 30 ч до операции. Это совпадает с результатами, полученными Н. Ahn et al., которые провели исследование с наибольшим количеством пациентов [15]. Но, вместе с тем, и в нашей работе в 5 (13,9 %) случаях было отмечено незначительное переокрашивание зоны лимфатического оттока, не искажающее ориентиры лимфатического оттока (интервалы введения ICG – 5, 5, 8, 18 и 22 ч до операции), что говорит о необходимости поиска и анализа других факторов, влияющих на фармакокинетические свойства ICG.

Заключение

Картирование регионарного лимфатического коллектора с помощью ICG при РППОК позволяет оптимизировать объем D3-лимфодиссекции. Однако применение стандартных дозировок препарата не позволяет получить окрашивание зоны лимфатического оттока у всех пациентов. Применение индивидуального расчета дозы ICG на основании ПВЖ пациента позволяет достичь максимальной частоты удавшихся картирования (100 %) и оптимальных картирования в 86,1 % случаев. Тем не менее актуальным остается поиск других факторов, влияющих на фармакокинетические свойства ICG и эффективность картирования ЛУ. Для окончательной стандартизации методики необходимо дальнейшее проведение многоцентровых клинических исследований на разных популяциях больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественное новообразование ободочной кишки: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2022. [*Colon cancer: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2022]. [Internet]. [cited 01.03.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/396_3?ysclid=md8at2k2ga152240752.
2. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., Laurent-Puig P., Quirke P., Yoshino T., Taieb J., Martinelli E., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(10): 1291–305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
3. Benson A.B., Venook A.P., Adam M., Chang G., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S.A., Cooper H.S., Deming D., Garrido-Laguna I., Grem J.L., Haste P., Hecht J.R., Hoffe S., Hunt S., Hussan H., Johung K.L., Joseph N.,

- Kirilcuk N., Krishnamurthi S., Malla M., Maratt J.K., 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., Shogan B., Skibber J.M., Sofocleous C.T., Tavakkoli A., Willett C.G., Wu C., Gurski L.A., Snedeker J., Jones F. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22(2 D): e240029. doi: 10.6004/jnccn.2024.0029.

4. 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.
5. Sica G.S., Vinci D., Siragusa L., Sensi B., Guida A.M., Bellato V., Garcia-Granero A., Pellino G. Definition and reporting of lymphadenectomy and complete mesocolic excision for radical right colectomy: a systematic review. *Surg Endosc*. 2023; 37(2): 846–61. doi: 10.1007/s00464-022-09548-5.
 6. Mazzarella G., Muttillio E.M., Picardi B., Rossi S., Muttillio I.A. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: a systematic review of post-operative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc*. 2021; 35(9): 4945–55. doi: 10.1007/s00464-021-08529-4.
 7. Nesgaar J.M., Stimec B.V., Bakka A.O., Edwin B., Bergamaschi R., Ignjatovic D. Right Colectomy with Extended D3 Mesenterectomy: Anterior and Posterior to the Mesenteric Vessels. *Surg Technol Int*. 2019; 35: 138–42.
 8. Son G.M., Yun M.S., Lee I.Y., Im S.B., Kim K.H., Park S.B., Kim T.U., Shin D.H., Nazir A.M., Ha G.W. Clinical Effectiveness of Fluorescence Lymph Node Mapping Using ICG for Laparoscopic Right Hemicolectomy: A Prospective Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(20): 4927. doi: 10.3390/cancers15204927.
 9. Shevchenko I., Serban D., Dascalu A.M., Tribus L., Alius C., Cristea B.M., Suceveanu A.I., Voiculescu D., Dumitrescu D., Bobirca F., Suceveanu A.P., Georgescu D.E., Serboiu C.S. Factors Affecting the Efficiency of Near-Infrared Indocyanine Green (NIR/ICG) in Lymphatic Mapping for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. 2024; 16(2): e55290. doi: 10.7759/cureus.55290.
 10. Невольских А.А., Авдеенко В.А., Михалёва Ю.Ю., Синяев П.В., Юдин А.А., Агабабян Т.А., Евтехов И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Способ картирования лимфатического коллектора при раке правой половины ободочной кишки с помощью паратуморального введения индоцианина зеленого. Патент РФ № 2814766 C2. Заявл. 22.12.2023; Оpubл. 04.03.2024. [Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Mikhaleva Yu., Sinyayev P.V., Yudin A.A., Agababyan T.A., Yevtekhov I.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Method for mapping lymphatic collector in right colon cancer by paratumoral administration of indocyanine green. RF patent No. 2814766 C2. Declared. 22.12.2023; Publ 04.03.2024. (in Russian)]. EDN: MOSHCL.
 11. West N.P., Morris E.J., Rotimi O., Cairns A., Finan P.J., Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(9): 857–65. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5.
 12. Benz S.R., Feder I.S., Vollmer S., Tam Y., Reinacher-Schick A., Denz R., Hohenberger W., Lippert H., Tannapfel A., Stricker I. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: prospective multicentre study. *Br J Surg*. 2022; 110(1): 98–105. doi: 10.1093/bjs/znac379.
 13. Невольских А.А., Авдеенко В.А., Резник И.П., Почуев Т.П., Зибиров Р.Ф., Иванов С.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение рака правой половины ободочной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 133–49. [Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Reznik I.P., Pochuev T.P., Zibirov R.F., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Surgical treatment of right colon cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(3): 133–49. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-133-149. EDN: SB-BUMV.
 14. Tejedor P., Francis N., Jayne D., Hohenberger W., Khan J.; on behalf the CME Project Working Group. Consensus statements on complete mesocolic excision for right-sided colon cancer-technical steps and training implications. *Surg Endosc*. 2022; 36(8): 5595–601. doi: 10.1007/s00464-021-08395-0.
 15. Ahn H.M., Son G.M., Lee I.Y., Shin D.H., Kim T.K., Park S.B., Kim H.W. Optimal ICG dosage of preoperative colonoscopic tattooing for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2022; 36(2): 1152–63. doi: 10.1007/s00464-021-08382-5.
 16. Ribero D., Mento F., Segal V., Lo Conte D., Mellano A., Spinoglio G. ICG-Guided Lymphadenectomy during Surgery for Colon and Rectal Cancer-Interim Analysis of the GREENLIGHT Trial. *Biomedicine*. 2022; 10(3): 541. doi: 10.3390/biomedicine10030541.
 17. Petz W., Bertani E., Borin S., Fiori G., Ribero D., Spinoglio G. Fluorescence-guided D3 lymphadenectomy in robotic right colectomy with complete mesocolic excision. *Int J Med Robot*. 2021; 17(3): 2217. doi: 10.1002/rcs.2217.
 18. Ho M.F., Futaba K., Mak T.W.C., Ng S.S.M. Personalized laparoscopic resection of colon cancer with the use of indocyanine green lymph node mapping: Technical and clinical outcomes. *Asian J Endosc Surg*. 2022; 15(3): 563–68. doi: 10.1111/ases.13050.
 19. Sato Y., Satoyoshi T., Okita K., Kyuno D., Hamabe A., Okuya K., Nishidate T., Akizuki E., Ishii M., Yamano H.O., Sugita S., Nakase H., Hasegawa T., Takemasa I. Snapshots of lymphatic pathways in colorectal cancer surgery using near-infrared fluorescence, in vivo and ex vivo. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(12): 3130–36. doi: 10.1016/j.ejso.2021.07.025.
 20. Ushijima H., Kawamura J., Ueda K., Yane Y., Yoshioka Y., Daito K., Tokoro T., Hida J.I., Okuno K. Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 14274. doi: 10.1038/s41598-020-71215-3.
 21. Park J.H., Moon H.S., Kwon I.S., Yun G.Y., Lee S.H., Park D.H., Kim J.S., Kang S.H., Lee E.S., Kim S.H., Sung J.K., Lee B.S., Jeong H.Y. Usefulness of colonic tattooing using indocyanine green in patients with colorectal tumors. *World J Clin Cases*. 2018; 6(13): 632–40. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.632.
 22. Nishigori N., Koyama F., Nakagawa T., Nakamura S., Ueda T., Inoue T., Kawasaki K., Obara S., Nakamoto T., Fujii H., Nakajima Y. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 Suppl 2: 266–74. doi: 10.1245/s10434-015-4509-0.
 23. Park I.J., Choi G.S., Kang B.M., Lim K.H., Jun S.H. Lymph node metastasis patterns in right-sided colon cancers: is segmental resection of these tumors oncologically safe? *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(6): 1501–6. doi: 10.1245/s10434-009-0368-x.
 24. Kelder W., Braat A.E., Karrenbeld A., Grond J.A.K., De Vries J.E., Oosterhuis J.W.A., Baas P.C., Plukker J.T.M. The sentinel node procedure in colon carcinoma: a multi-centre study in The Netherlands. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22(12): 1509. doi: 10.1007/s00384-007-0351-6.
 25. Saha S., Johnston G., Korant A., Shaik M., Kanaan M., Johnston R., Ganatra B., Kaushal S., Desai D., Mannam S. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation. *Am J Surg*. 2013; 205(3): 302–5; discussion 305–6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.029.
 26. Tanaka S., Horimai C., Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2003; 40 Suppl 1: 302–4. doi: 10.1007/s00592-003-0093-z.

Поступила/Received 08.03.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 11.07.2025

Принята к публикации/Accepted 26.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Авдеенко Виолетта Андреевна, клинический ординатор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Резник Иван Павлович, патологоанатом патологоанатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-0710-1771.

Кукарская Валерия Андреевна, рентгенолог, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (г. Екатеринбург, Россия). ORCID: 0009-0001-4872-3182.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Почуев Тарас Петрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1858-0968. ORCID: 0000-0002-9243-6519.

Михалёва Юлия Юрьевна, онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-9449-2135.

Зибиров Руслан Фяритович, патологоанатом патологоанатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6704-9766. ORCID: 0000-0001-5252-0436.

Гриневич Вячеслав Николаевич, заведующий отделом патоморфологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Орехов Иван Анатольевич, онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Синяев Петр Валентинович, заведующий отделением эндоскопии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Евтехов Илья Алексеевич, эндоскопист отделения эндоскопии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Юдин Андрей Александрович, эндоскопист отделения эндоскопии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Петров Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4559-3613.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Невольских Алексей Алексеевич: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Авдеев Виолетта Андреевна: сбор материала исследования, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание статьи.

Резник Иван Павлович: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, сбор и обработка данных.

Кукарская Валерия Андреевна: сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Агабабян Татев Артаковна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Почуев Тарас Петрович: сбор материала исследования, научное редактирование.

Михалёва Юлия Юрьевна: сбор материала исследования, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зибиров Руслан Фяритович: сбор материала исследования, научное редактирование.

Гриневич Вячеслав Николаевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Орехов Иван Анатольевич: сбор материала исследования, редактирование.

Синяев Петр Валентинович: сбор материала исследования, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Евтехов Илья Алексеевич: сбор материала исследования, редактирование.

Юдин Андрей Александрович: сбор материала исследования, редактирование.

Петров Леонид Олегович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: 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.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10), протокол № 935 от 20.11.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey A. Nevolskikh, MD, DSc, Deputy Director for Medical Work, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Violetta A. Avdeenko, MD, Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Ivan P. Reznik, MD, Pathologist, Pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0710-1771.

Valeria A. Kukarskaya, MD, Radiologist, Sverdlovsky Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia). ORCID: 0009-0001-4872-3182.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Head of the Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Taras P. Pochuev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9243-6519.

Yulia Yu. Mikhaleva, MD, Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9449-2135.

Ruslan F. Zibirov, MD, Pathologist, Pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5252-0436.

Vyacheslav N. Grinevich, MD, Head of the Pathomorphology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Ivan A. Orekhov, MD, Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Petr V. Sinyayev, MD, Head of the Endoscopy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Ilya A. Evtehov, MD, Endoscopist, Endoscopy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Andrey A. Yudin, MD, Endoscopist, Endoscopy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Leonid O. Petrov, MD, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

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 Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor, Department of Oncology and Roentgenology named after V.P. Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director General, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Director, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology and Roentgenology named after V.P. Kharchenko, Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksey A. Nevolskikh: study conception, overall project management, manuscript writing, critical revision with valuable intellectual content contribution.

Violetta A. Avdeenko: collection of research material, statistical data processing, literature review, manuscript writing.

Ivan P. Reznik: editing the manuscript with valuable intellectual content contribution, data collection and processing.

Valeria A. Kukarskaya: collection of research material, critical revision with valuable intellectual content contribution.

Tatev A. Agababyan: critical revision with valuable intellectual content contribution.

Taras P. Pochuev: collection of research material, scientific editing.

Yulia Yu. Mikhaleva: collection of research material, analysis of scientific work with valuable intellectual content contribution.

Ruslan F. Zibirov: collection of research material, scientific editing.

Vyacheslav N. Grinevich: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual content contribution.

Ivan A. Orekhov: collection of research material, editing.

Petr V. Sinyayev: collection of research material, editing the manuscript with valuable intellectual content contribution.

Ilya A. Evtehov: collection of research material, editing.

Andrey A. Yudin: collection of research material, editing.

Leonid O. Petrov: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual content contribution.

Sergey A. Ivanov: critical revision with valuable intellectual content contribution.

Andrey D. Kaprin: critical revision with valuable intellectual content contribution.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia), protocol No. 935 dated November 20, 2024

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Тихоновская М.Н., Шевчук А.С. Детекция сторожевых лимфатических узлов при начальном раке яичников: первые результаты и перспективы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 20–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-20-28

For citation: Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S. Sentinel lymph node detection in early-stage ovarian cancer: primary results and perspectives. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 20–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-20-28

ДЕТЕКЦИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ НАЧАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

М.Н. Тихоновская¹, А.С. Шевчук^{1,2}

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

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²Кафедра онкологии и лучевой терапии, Институт хирургии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель исследования – проанализировать результаты применения методики биопсии сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при начальном раке яичников. **Материал и методы.** В проспективное одноцентровое исследование включено 48 пациенток с диагнозом рак яичников I–IIA стадий, которым проведено хирургическое стадирование в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2022 по 2024 г. Индоцианин зеленый вводили в воронко-тазовую и собственную связки яичников или в их культю, идентифицировали и удаляли сторожевой лимфатический узел. Далее выполняли тазовую и парааортальную лимфаденэктомию. **Результаты.** Успешно картирован хотя бы один сторожевой лимфатический узел у 40 (83,3 %) пациенток. У 3 (7,5 %) пациенток выявлены метастазы в лимфатических узлах. Из них у 1 (2,5 %) пациентки метастаз выявлен в парааортальном сторожевом лимфатическом узле, у 1 (2,5 %) больной парааортальный сторожевой лимфоузел оказался ложноотрицательным и у 1 (2,5 %) пациентки метастаз выявлен в тазовых лимфоузлах, где сторожевой лимфатический узел не картирован. Таким образом, при биопсии СЛУ метастатически измененные лимфоузлы в парааортальной зоне удалось выявить лишь у 50 % пациенток. В тазовой зоне ни у одной из пациенток с картированными СЛУ не выявлены метастазы. Осложнений, ассоциированных с биопсией СЛУ, не наблюдалось. **Заключение.** Результаты применения биопсии сторожевых лимфоузлов не позволяют однозначно сделать вывод о достаточной ее эффективности. Необходимы проведение дальнейших исследований и накопление опыта для улучшения результатов применения методики.

Ключевые слова: сторожевые лимфатические узлы, ранний рак яичников, индоцианин зеленый, лимфаденэктомия.

SENTINEL LYMPH NODE DETECTION IN EARLY-STAGE OVARIAN CANCER: PRIMARY RESULTS AND PERSPECTIVES

M.N. Tikhonovskaya¹, A.S. Shevchuk^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

²Department of Oncology and Radiation Therapy, Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Aim: to evaluate the results of sentinel-lymph-node (SLN) mapping in detecting lymph node metastasis in apparently early-stage ovarian cancer. **Material and Methods.** The prospective unicentric study included 48 patients with stage I–IIA ovarian cancer who underwent surgical staging at the Department of Gynecological Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2022 to 2024. Patients were injected with indocyanine green dye into the infundibulo-pelvic and utero-ovarian ligaments (or ligament's stumps) to map and remove sentinel lymph nodes (SLNs). After the SLNs were identified and removed, pelvic and para-aortic lymphadenectomy was performed. **Results.** Of 48 patients, 40 (83.3 %) had successful mapping of at least one SLN. Three patients (7.5 %) had positive nodes: 1 patient (2.5 %) had metastatic para-aortic SLN; 1 patient (2.5 %) had false-negative para-aortic SLN; and 1 patient (2.5 %) had metastatic pelvic lymph node without SLN detection in this region. Thus, the SLN mapping detection rate was 50 % for metastatic lymph nodes in the para-aortic region. None of the patients with detected SLN in the pelvic region had metastatic lymph nodes. No complications related to SLN technique were observed. **Conclusion.** The results of this prospective study do not demonstrate that lymph nodes status can be fully predicted by SLN evaluation. Further prospective studies are required to evaluate experience of SLN detection in early-stage ovarian cancer.

Key words: sentinel lymph node, early ovarian cancer, indocyanine green, lymphadenectomy.

Введение

Исследование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – современная методика, направленная на выявление первого лимфатического узла (ЛУ) на пути лимфооттока от опухоли и его морфологическое исследование с целью обнаружения метастатического поражения. Удаление одного ЛУ является менее травматичной процедурой по сравнению с тотальной лимфаденэктомией, что снижает морбидность хирургического вмешательства и улучшает качество жизни пациенток. Эффективность и онкологическая безопасность методики исследования СЛУ доказаны при многих локализациях, таких как рак молочной железы, вульвы, эндометрия, шейки матки и меланома кожи [1–4].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, при раннем раке яичников (РЯ) (кроме муцинозного и эндометриоидного) забрюшинная лимфаденэктомия является обязательным этапом хирургического стадирования [5]. Однако ее целесообразность до сих пор является предметом активных дискуссий. В 2006 г. в единственном рандомизированном исследовании не продемонстрированы значимые различия безрецидивной и общей выживаемости в группах с лимфаденэктомией или без нее, при медиане наблюдения 87,8 мес [6]. В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании показано, что лимфаденэктомия значительно повышает риск интра- и послеоперационных осложнений, таких как повреждение нервов и сосудов, увеличивает объем кровопотери, длительность операции, частоту формирования лимфокист и лимфедемы, а также приводит к задержкам проведения адъювантной химиотерапии [7]. Анализ опыта отделения онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина показал, что выполнение тазовой и парааортальной лимфаденэктомии у 99 больных ранним РЯ привело к изменению плана адъювантного лечения только у 1 (1 %) пациентки

[8]. В связи с этим возможность заменить забрюшинную лимфаденэктомию биопсией сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) при раннем РЯ представляется чрезвычайно перспективной. Немногочисленные зарубежные исследования и первый отечественный опыт демонстрируют возможность исследования СЛУ с использованием индоцианина зеленого (ICG) при РЯ начальных стадий [9–11]. С 2022 г. данная методика активно изучается в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Цель исследования – проанализировать результаты применения методики БСЛУ при раннем РЯ на основании анализа 3-летнего опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование, проведенное в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2022–24 гг., было включено 48 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом РЯ, у которых на момент включения в исследование клиническая стадия опухолевого процесса соответствовала IA–IIA. Критериями исключения являлись: диссеминация опухоли по брюшине таза или за его пределами по данным КТ или интраоперационной ревизии, признаки метастатического поражения забрюшинных ЛУ или наличие отдаленных метастазов, ECOG > 2, предшествующая настоящему заболеванию лучевая терапия на область малого таза и брюшной полости, а также хирургическое вмешательство в области забрюшинного пространства (подвздошной и парааортальной зон). Показатели пациенток внесены в базу данных и проанализированы ретроспективно.

В качестве красителя выбран индоцианин зеленый (ICG), учитывая опыт его применения при других локализациях, а также данные мировой литературы о его использовании при раннем раке

яичников. Возможности применения радиоизотопного метода ограничены организационными особенностями введения радиофармпрепарата за пределами радиоизотопной лаборатории, в связи с чем мы его не применяли.

Для идентификации СЛУ 0,25 % раствор индоцианина зеленого вводили в периваскулярное пространство воронко-тазовой связки (подбрюшинно) и собственной связки яичника на стороне поражения. В случае, когда яичник отсутствовал, краситель вводили в культы связок яичника. После идентификации СЛУ удаляли, его направляли на плановое гистологическое исследование. Всем пациенткам после БСЛУ выполняли двустороннюю тазовую и парааортальную лимфаденэктомию до уровня почечных вен, а также все процедуры хирургического стадирования в соответствии с клиническими рекомендациями. В течение 30 дней пациентки прослежены на предмет ранних послеоперационных осложнений.

В исследовании оценивали частоту детекции СЛУ, осложнений процедуры и выявления метастатически измененных ЛУ с применением БСЛУ. Частоту детекции определяли как отношение количества пациенток с хотя бы одним идентифицированным СЛУ к общему количеству пациенток. Частоту осложнений определяли как отношение количества пациенток, у которых развились осложнения, ассоциированные с БСЛУ, к общему количеству пациенток. Частоту выявления метастатически измененных ЛУ с применением БСЛУ оценивали отдельно для тазовой и парааор-

тальной зон. В оценку включены только пациентки с картированными СЛУ. Данный показатель рассчитывали как отношение количества пациенток с истинноположительными СЛУ к общему количеству пациенток с истинноположительными и ложноотрицательными СЛУ в исследуемой зоне. Также проведен сравнительный анализ различных характеристик пациенток для оценки их влияния на частоту детекции СЛУ.

Статистический анализ проводили с помощью пакета epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data. R package version 2.0. Для сравнения частот применяли статистический критерий Miettinen and Nurminen.

Результаты

С февраля 2022 по декабрь 2024 г. в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у 48 пациенток с РЯ (табл. 1), которым выполнено хирургическое стадирование, применена методика БСЛУ. Средний возраст больных составил 46,7 (19–74) года. У 18 (37,5 %) пациенток опухоль представлена серозной high-grade аденокарциномой. Исходная клиническая стадия у всех пациенток соответствовала IA–IIA, распространенные стадии заболевания (IIB и выше) диагностированы только по данным послеоперационного патоморфологического исследования.

Ни у одной из пациенток не возникли интраоперационные осложнения или осложнения в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с БСЛУ. Тазовая и парааортальная лимфаденэктомия выполнена 47 (97,9 %) пациенткам. Одной (2,1 %) пациентке после БСЛУ лимфаденэктомия не выполнялась в связи с диагнозом доброкачественной опухоли (папиллярная цистаденома), установленным по результатам интраоперационного патоморфологического исследования.

Введение лимфотропного красителя в связки яичника выполнено 34 (70,8 %) пациенткам с сохраненным яичником. Остальным 14 (29,2 %) больным



Рис. 1. Детекция СЛУ в тазовых лимфоузлах слева (лапаротомия). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. SLN mapping, left pelvic zone (laparotomy).
Note: created by the authors

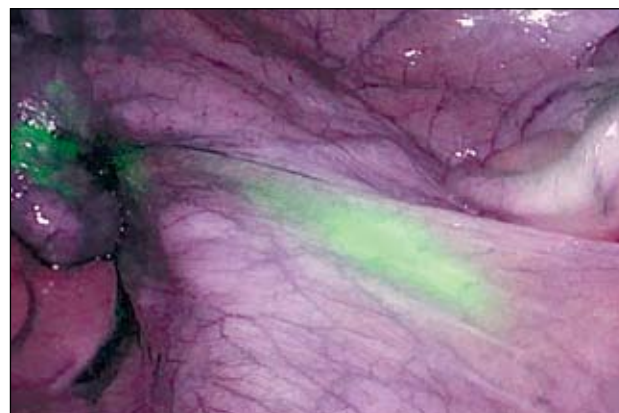


Рис. 2. Детекция СЛУ в парааортальных лимфоузлах (лапароскопия). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. SLN mapping, paraaortic zone (laparoscopy).
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Общая характеристика пациенток

Patients' characteristics

Показатель/Indicator	Все пациентки/ All cases (n=48)	Успешная детекция/ Successful mapping (n=40)	Отсутствие детекции/ Unsuccessful mapping (n=8)
Возраст, годы/Age, years	46,7 (19–74)	46,3 (19–74)	48,9 (19–69)
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	25,5 (18,3–40,7)	25,4 (18,3–40,7)	26,1 (19,8–34,7)
Операция/Type of surgery			
Первичная/Primary	23 (47,9 %)	19 (82,6 %)	4 (17,4 %)
Рестадирующая/Restaging	25 (52,1 %)	21 (84 %)	4 (16 %)
Хирургический доступ/Surgical approach			
Лапароскопия/Laparoscopy	15 (31,3 %)	11 (73,3 %)	4 (26,7 %)
Лапаротомия/Laparotomy	33 (68,7 %)	29 (87,9 %)	4 (12,1 %)
Гистологическая форма опухоли/Histology			
Серозный High-grade/Serous High-grade	18 (37,5 %)	17 (94,4 %)	1 (5,6 %)
Серозный Low-grade/Serous Low-grade	7 (14,6 %)	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)
Эндометрионидный/Endometrioid	13 (27,1 %)	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)
Муцинозный/Mucinous	2 (4,2 %)	2 (100 %)	–
Светлоклеточный/Clear cell carcinoma	5 (10,4 %)	4 (80 %)	1 (20 %)
Пограничная/Borderline	2 (4,2 %)	2 (100 %)	–
Доброкачественная патология/Benign	1 (2,1 %)	–	1 (100 %)
Послеоперационная стадия FIGO/Final FIGO stage			
IA	24 (50 %)	20 (83,3 %)	4 (16,7 %)
IB	3 (6,25 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
IC1	3 (6,25 %)	3 (100 %)	–
IC2	3 (6,25 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
IC3	3 (6,25 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
IIA	2 (4,2 %)	2 (100 %)	–
IIB	6 (12,5 %)	6 (100 %)	–
IIIA1	–	–	–
IIIA2	2 (4,2 %)	2 (100 %)	–
IIIB	2 (4,2 %)	2 (100 %)	–
Сторона поражения/введения красителя/Tumor/injection site			
Слева/Left	19 (39,6 %)	16 (84,2 %)	3 (25,8 %)
Справа/Right	22 (45,8 %)	18 (81,8 %)	4 (18,2 %)
Двустороннее/Bilateral	7 (14,6 %)	6 (85,7 %)	1 (16,3 %)
Точка введения/Point of injection			
Воронко-тазовая связка и собственная связка яичник/ Infundibulo-pelvic and ligamentum ovarii proprium	34 (70,8 %)	31 (91,2 %)	3 (8,8 %)
Культи воронко-тазовой связки и/ или собственной связки яичника/ Stump of the infundibulopelvic ligament and/ or proper ovarian ligament	14 (29,2 %)	9 (64,3 %)	5 (35,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

лимфотропный препарат вводили в культы связок яичника. У 40 (83,3 %) пациенток был картирован хотя бы один СЛУ (рис. 1, 2). Локализация СЛУ представлена на рис. 3. У 27 (67,5 %) пациенток идентифицированы только парааортальные СЛУ, у 12 (30 %) – тазовые и парааортальные, у 1 (2,5 %) пациентки – только тазовый СЛУ.

Наиболее часто СЛУ определялся в зоне нижних аортокавадных ЛУ – у 13 (32,5 %) пациенток. В верхних аортокавадных, нижних паракавадных, нижних парааортальных и верхних парааор-

тальных ЛУ частота детекции составила 6 (15 %), 6 (15 %), 8 (20 %) и 7 (17,5 %) соответственно. В верхних паракавадных ЛУ сторожевой узел выявлен у 2 (5 %) пациенток. В подвздошной зоне чаще всего отмечена детекция СЛУ в группе наружных подвздошных ЛУ справа – у 8 (20 %) пациенток, у 2 (5 %) СЛУ локализовался в зоне внутренних подвздошных сосудов. Слева в подвздошной области идентифицировано 2 (5 %) СЛУ – один в области общих подвздошных и один в области наружных подвздошных сосудов. У 1 (2,5 %) па-

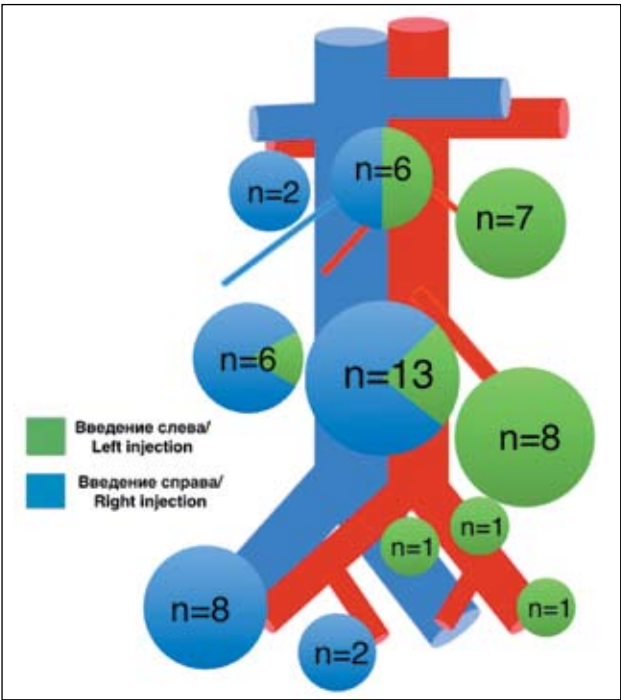


Рис. 3. Локализация СЛУ в зависимости от стороны введения ICG. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. SLN location by site of ICG injection.
Note: created by the authors

пациентки СЛУ идентифицирован в пресакральной области. Обращает на себя внимание тот факт, что слева от аорты идентифицированы СЛУ только при левостороннем введении красителя. Справа от нижней полой вены СЛУ идентифицированы при правостороннем введении красителя у всех, кроме одной пациентки – единственное наблюдение контралатеральной детекции. В верхних аортокавальных ЛУ практически равнозначно по

частоте идентифицированы СЛУ как при левостороннем, так и при правостороннем введении. А вот в СЛУ нижней аортокавальной группы преобладало правостороннее введение – 10 (77 %) из 13 наблюдений.

Частота успешного картирования была незначимо выше в группе лапаротомных операций по сравнению с лапароскопией: 87,9 vs 73,3 % соответственно ($p=0,215$). Частота картирования при первичных и рестадирующих операциях составила 82,6 vs 84 % соответственно ($p=0,898$). Отмечено значимое снижение частоты картирования СЛУ при введении красителя в культю связок в сравнении с введением в анатомически целостную связку: 64,3 vs 91,2 % соответственно ($p=0,025$).

Метастазы в лимфатических узлах выявлены у 3 (6,25 %) из 48 пациенток. Из них у одной пациентки метастаз выявлен в парааортальном СЛУ, и это был единственный метастаз среди всех удаленных ЛУ у этой больной. У другой пациентки результат картирования оказался ложноотрицательным: СЛУ в парааортальной зоне был идентифицирован, однако метастаз выявлен в другом парааортальном ЛУ. У третьей пациентки метастаз выявлен в тазовом ЛУ, при этом СЛУ в этой зоне идентифицирован не был. У всех пациенток с метастазами в лимфатических узлах морфологический тип опухоли соответствовал серозной high-grade аденокарциноме. Таким образом, частота метастазирования в этой группе составила 16,7 % (3 из 18). Следует отметить, что среди пациенток с серозной high-grade аденокарциномой частота картирования хотя бы одного СЛУ составила 94,4 %. У 39 (97,5 %) из 40 пациенток подтверждено наличие СЛУ в удаленных тканях, у 1 (2,5 %) элементы ЛУ в биоптате не найдены. Таким образом, точность методики

Таблица 2/Table 2

Диагностические характеристики методики БСЛУ
Diagnostic characteristics of SLN detection

Показатель/Indicator	НМИЦО им. Н.Н. Блохина, 2025/N.N. Blokhin NMRCO, 2025 (n=48)	SELY, 2024 [20] (n=169)
Частота картирования/Detection rate	40 (83,3 %)	99 (63,6 %)
Выявление метастазов при забрюшинной лимфаденэктомии без БСЛУ/ Positive nodes after retroperitoneal lymphadenectomy without SLN method	3 (7,5 %)	8 (8,1 %)
Выявление метастазов в СЛУ без ультрастадирования/ Positive nodes in SLN without ultrastaging	1 (2,5 %)	4 (4 %)
Выявление метастазов в СЛУ с ультрастадированием/ Positive nodes in SLN with ultrastaging	–	7 (7,1 %)
Выявление метастазов после забрюшинной лимфаденэктомии + БСЛУ с ультрастадированием/ Positive nodes after retroperitoneal lymphadenectomy and SLN detection with ultrastaging	–	15 (15,2 %)
Ложноотрицательные СЛУ/False negative SLN	1 (2,5 %)	4 (4 %)
Частота выявления метастатически измененных ЛУ/ Level of LN metastasis detecting by SLN	50 %	73,3 %

Примечание: таблица составлена авторами.
Notes: SLN – sentinel lymph node; created by the authors.

составила 97,5 %. Методом БСЛУ идентифицированы метастатические ЛУ у 1 из 3 пациенток. Однако в одном наблюдении метастаз выявлен в подвздошной зоне, где не был картирован СЛУ. Таким образом, с применением методики БСЛУ удалось выявить лишь 50 % пациенток с метастатически измененными ЛУ в парааортальной зоне (истинноположительные СЛУ). В тазовой зоне ни у одной из пациенток с картированными СЛУ не были выявлены метастазы. Предварительный статистический анализ показал, что полученных данных недостаточно для оценки чувствительности методики в исследуемой подгруппе (95 % ДИ 0,01–1,00), что диктует необходимость проведения дальнейшего исследования с набором большей популяции пациенток.

Обсуждение

Проведенное исследование является первым в нашей стране проспективным исследованием методики БСЛУ при раннем РЯ. Небольшое количество пациенток, включенных в исследование, обусловлено низкой частотой встречаемости ранних форм РЯ. Трудность применения методики объясняется, прежде всего, техническими особенностями ее реализации. Стандартная техника введения красителя при раннем РЯ не разработана. В мировой литературе описано несколько точек введения: в строум яичника, в основание связок у полюсов яичника, в периваскулярное пространство связок яичника [12–15]. Введение в яичник рядом с опухолью сопряжено с высоким риском разрыва капсулы опухоли и нарушением абластики, поэтому на практике не применяется. Наш опыт показал, что

Таблица 3/Table 3

Сравнительные характеристики методики БСЛУ
Comparable characteristics of SLN detection

Источник/ Study	N	Доступ/ Approach	Место введения/ Point of injection	Краситель/ Tracer	Локализация СЛУ/ SLN location	Частота детекции/ Detection rate	Ложноотри- цательный результат/ False negative
Kleppe et al., 2014 [9]	21	ЛТ/ЛТ	Связки яичника/ Ligaments of the ovary	^{99m}Tc + синий/ ^{99m}Tc + blue dye	ПА – 67 %, Т – 9 % ПА + Т – 24 %/ РА – 67 %, Pel – 9 % РА + Pel – 24 %	100 %	0 %
Hassanzadeh et al., 2016 [16]	35	ЛТ/ЛТ	Связки яичника – 25, яичник – 10/ Ligaments of the ovary – 25, ovary – 10	^{99m}Tc + синий/ ^{99m}Tc + blue dye	ПА – 84 %, Т – 8 % ПА + Т – 8 %/ РА – 84 %, Pel – 8 % РА + Pel – 8 %	90 %	н/д
Nyberg et al., 2017 [17]	20	ЛТ – 7, ЛС – 3/ ЛТ – 7, ЛС – 3	Мезовариум/ Mesovarium	^{99m}Tc + синий/ ^{99m}Tc + blue dye	ПА – 60 %, Т – 10 %/ РА – 60 %, Pel – 10 %	100 %	0 %
Lago et al., 2020 [18]	20	ЛТ – 11, ЛС – 9/ ЛТ – 11, ЛС – 9	Связки яичника, культи связок/ Ligaments of the ovary, ligaments' stumps	^{99m}Tc + ICG	ПА/РА	100 % (Tc) 90 % (ICG)	н/д/н/д
Laven et al., 2021 [19]	11	ЛТ/ЛТ	Культы связок/ Ligaments' stumps	^{99m}Tc + синий/ ^{99m}Tc + blue dye	ПА – 67 %, Т – 33 %/ РА – 67 %, Pel – 33 %	27 %	н/д/н/д
Nero et al., 2024, SELLY [20]	169	ЛТ, ЛС/ ЛТ, ЛС	Связки яичника, культы связок/ Ligaments of the ovary, ligaments' stumps	ICG	н/д/н/д	63,6 %	4 %
НМИЦО им. Н.Н. Блохи- на, 2025	48	ЛТ – 33, ЛС – 15/ ЛТ – 33, ЛС – 15	Связки яичника, культы связок/ Ligaments of the ovary, ligaments' stumps	ICG	ПА – 67,5 %, Т – 30 %, Т – 2,5 %/ РА – 67,5 %, Pel – 30 %, Pel – 2,5 %	83,3 %	2,5 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

введение в периваскулярное пространство связок демонстрирует наибольшую частоту детекции, поэтому оно было принято за основную методику в представленном исследовании.

Частота детекции хотя бы одного СЛУ составила 83,3 %, что соотносится с данными мировой литературы (табл. 3). Следует отметить, что с накоплением опыта наблюдалась тенденция к увеличению частоты детекции. Так, в первый год применения методики частота детекции составила 60 %, в последующие годы она превысила 85 %. По результатам самого крупного многоцентрового проспективного исследования С. Nero et al. (2024), включающего 169 пациенток, частота детекции оказалась ниже и составила 58,6 % [20]. Мы применяли аналогичную технику введения красителя – подбрюшинно в периваскулярное пространство связок. Более высокую частоту детекции в нашем исследовании, вероятно, можно объяснить тем, что оно проводилось в одном центре, в то время как в исследовании SELLY принимали участие 15 хирургов из 10 центров Италии. По данным исследования SELLY, сторожевые лимфоузлы в тазовой зоне идентифицированы у 63 (63,6 %) из 99 пациенток. В нашем же исследовании частота детекции в группе тазовых ЛУ оказалась низкой – лишь у 13 (32,5 %) из 40 пациенток. Чаще всего трудности с картированием тазовых СЛУ обусловлены ретроперитонеальной диффузией красителя, что препятствовало идентификации. Помимо этого, введение красителя в собственную связку яичника часто сопровождалось оттоком по ходу воронко-тазовой связки и отсутствием детекции в подвздошной зоне, а в случае введения в культю собственной связки и вовсе отсутствием прокрашивания лимфатических протоков. Следует отметить, что пациентки с удаленными ранее яичником или маткой представляют особенно сложную для детекции СЛУ клиническую группу. В исследовании P. Laven et al. [18] краситель вводили только в культю связок, СЛУ удалось идентифицировать лишь у 3 из 11 пациенток, таким образом, частота детекции составила 27,3 %. Возможно, такие результаты обусловлены фиброзированием лимфатических протоков после пересечения связок, особенно с применением электрокоагуляции. В нашем исследовании из 14 пациенток с удаленным ранее яичником СЛУ удалось картировать у 9 (64,3 %). В процессе накопления опыта мы несколько модифицировали технику введения препарата в культю связок: инъекция красителя в культю воронко-тазовой связки осуществляется после ее натяжения в периваскулярное пространство на некотором расстоянии (обычно 2 см) от

места пересеченного края, а введение в культю собственной связки яичника проводится фактически в прилежащий миометрий. Таким образом, частоту детекции удалось увеличить более чем в 2 раза по сравнению с исследованием P. Laven et al. – 64,3 vs 27,3 %.

Точность методики оказалась достаточно высокой – лишь у одной пациентки из 40 (2,5 %) не были найдены элементы ЛУ при гистологическом исследовании. Для сравнения в исследовании SELLY этот показатель составил 12,5 %.

Результаты данных SELLY и нашего исследования демонстрируют невысокую частоту выявления метастатически измененных ЛУ с применением БСЛУ: 73,3 vs 50 % соответственно. Следует отметить, что в отличие от нашей работы в исследовании С. Nero et al. применялась методика ультрастадирования. Это позволило выявить дополнительно к 8 метастазам в СЛУ при рутинной микроскопии еще 7 пораженных СЛУ. Таким образом, применение методики БСЛУ с ультрастадированием увеличило частоту выявления метастазов практически в 2 раза – с 8,1 до 15,2 %. А если сравнить частоту выявления метастазов при рутинной микроскопии после забрюшинной лимфаденэктомии и выявления метастазов только в СЛУ с ультрастадированием, то данные показатели оказались сопоставимыми – 8,1 и 7,1 %. Эти результаты позволяют предположить, что методика БСЛУ с ультрастадированием, возможно, в будущем сможет заменить травматичную стадирующую лимфаденэктомию у больных ранним РЯ.

Заключение

Данные, полученные при анализе результатов применения методики БСЛУ у небольшого количества пациенток, демонстрируют недостаточный уровень детекции СЛУ и невысокую частоту выявления метастатически измененных ЛУ. В настоящее время это не позволяет говорить о появлении адекватной с онкологических позиций альтернативы тазовой и парааортальной лимфаденэктомии при стадировании раннего РЯ. Тем не менее БСЛУ является перспективной технологией, основная цель которой – снижение травматичности процедур хирургического стадирования. Нами продемонстрировано, что с накоплением опыта частота детекции СЛУ увеличилась и превысила 85 %. Для оценки чувствительности методики необходимы проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациенток, усовершенствование техники введения красителя и внедрение в клиническую практику процедур ультрастадирования СЛУ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Giammarile F., Vidal-Sicart S., Paez D., Pellet O., Enrique E.L., Mikhail-Lette M., Morozova O., Maria Camila N.M., Diana Yvonne R.S., Delgado Bolton R.C., Valdés Olmos R.A., Mariani G. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022; 52(5): 551–60. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.01.006.

2. Crystal J.S., Thompson J.F., Hyngstrom J., Caracò C., Zager J.S., Jahnke T., Bowles T.L., Pennacchioli E., Beitsch P.D., Hoekstra H.J., Moncrieff M., Ingvar C., van Akkooi A., Sabel M.S., Levine E.A., Agnese D., Henderson M., Dummer R., Neves R.I., Rossi C.R., Kane J.M. 3rd, Trocha S., Wright F., Byrd D.R., Matter M., Hsueh E.C., MacKenzie-Ross A., Kelley M., Terheyden P., Huston T.L., Wayne J.D., Neuman H., Smithers B.M.,

- Ariyan C.E., Desai D., Gershenwald J.E., Schneebaum S., Gesierich A., Jacobs L.K., Lewis J.M., McMasters K.M., O'Donoghue C., van der Westhuizen A., Sardi A., Barth R., Barone R., McKinnon J.G., Slingluff C.L., Farma J.M., Schultz E., Scheri R.P., Vidal-Sicart S., Molina M., Testori A.A.E., Foshag L.J., van Kreuningen L., Wang H.J., Sim M.S., Scolyer R.A., Elashoff D.E., Cochran A.J., Faries M.B.; Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group. Therapeutic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022; 157(9): 835–42. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2055.
3. Wang T., Xu Y., Shao W., Wang C. Sentinel Lymph Node Mapping: Current Applications and Future Perspectives in Gynecology Malignant Tumors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 922585. doi: 10.3389/fmed.2022.922585.
4. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Чернов В.И., Перельмутер В.М., Панкова О.В. Выявление сторожевых лимфатических узлов у больных гинекологическим раком: Видеопособие для врачей. Электронное издание. Томск, 2022. [Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Chernov V.I., Perelmuter V.M., Pankova O.V. Identification of sentinel lymph nodes in patients with gynecological cancer: Video manual for doctors. Electronic publication. Tomsk, 2022. (in Russian)]. ISBN: 978-5-6048147-0-3. doi: 10.21294/978-5-6048147-0-3-2022. EDN: VBKYRM.
5. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины: клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. 2024. [Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer: clinical guidelines of the Association of Oncologists of Russia. 2024. (in Russian)]. [Internet]. [cited 01.06.2025]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcapglefndmkaj/https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/rak-yaichnikov_01.07.pdf.
6. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell'Anna T., Landoni F., Lissoni A., Pellegrino A., Rossi R.S., Chiari S., Campagnutta E., Greggi S., Angioli R., Mancini N., Calcagno M., Scambia G., Fossati R., Floriani I., Torri V., Grassi R., Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006; 95(6): 699–704. doi: 10.1038/sj.bjc.6603323.
7. Bizzarri N., du Bois A., Fruscio R., De Felice F., De Iaco P., Casarin J., Vizza E., Chiantera V., Corrado G., Cianci S., Magni S., Ferrari D., Giuliani D., Harter P., Ataseven B., Bommert M., Perrone A.M., Scambia G., Fagotti A. Is there any therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in apparent early stage epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2021; 160(1): 56–63. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.10.028.
8. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И., Румянцев А.А., Афанасьева К.В. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». *Вопросы онкологии.* 2025; (71)1: 100–108. [Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S., Knyazev R.I., Rumyantsev A.A., Afanasyeva K.V. Systematic lymphadenectomy in early-stage ovarian cancer: retrospective study in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 100–108. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108. EDN: NTQMCR.
9. Kleppe M., Brans B., van Gorp T., Slangen B.F., Kruse A.J., Pooters I.N., Lotz M.G., van de Vijver K.K., Kruitwagen R.F. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med.* 2014; 55(11): 1799–804. doi: 10.2967/jnumed.114.144329.
10. Dell'Orto F., Laven P., Delle Marchette M., Lambrechts S., Kruitwagen R., Buda A. Feasibility of sentinel lymph node mapping of the ovary: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(7): 1209–15. doi: 10.1136/ijgc-2019-000606.
11. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С. Исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке яичников: первый опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022; 12(3): 19–25. [Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S. Sentinel lymph node detection in early stage ovarian cancer: the primary experience in N.N. Blokhin national medical Research Center of Oncology. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2022; 12(3): 19–25. (in Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-19-25. EDN: UEBMOQ.
12. El-Ghobashy A.E., Saidi S.A. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(7): 675–85. doi: 10.1016/j.ejso.2008.09.004.
13. van Manen L., Handgraaf H.J.M., Diana M., Dijkstra J., Ishizawa T., Vahrmeijer A.L., Mieog J.S.D. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018; 118(2): 283–300. doi: 10.1002/jso.25105.
14. Lago V., Bello P., Montero B., Matute L., Padilla-Iserte P., Lopez S., Agudelo M., Domingo S. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(2): 377–81. doi: 10.1136/ijgc-2018-000049.
15. Agusti N., Paredes P., Vidal-Sicart S., Glickman A., Torne A., Diaz-Feijoo B. Sentinel lymph node mapping in early-stage ovarian cancer: surgical technique in 10 steps. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32(8): 1082–83. doi: 10.1136/ijgc-2022-003420.
16. Hassanzadeh M., Hosseini Farahabadi E., Yousefi Z., Kadkhodayan S., Zarifmohmoudi L., Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: a study using intra-operative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res.* 2016; 9(1): 55. doi: 10.1186/s13048-016-0265-4.
17. Nyberg R.H., Korkola P., Mäenpää J.U. Sentinel Node and Ovarian Tumors: A Series of 20 Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(4): 684–89. doi: 10.1097/IGC.0000000000000948.
18. Lago V., Bello P., Montero B., Matute L., Padilla-Iserte P., Lopez S., Marina T., Agudelo M., Domingo S. Sentinel lymph node technique in early-stage ovarian cancer (SENTOV): a phase II clinical trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(9): 1390–96. doi: 10.1136/ijgc-2020-001289.
19. Laven P., Kruitwagen R., Zusterzeel P., Slangen B., van Gorp T., van der Pol J., Lambrechts S. Sentinel lymph node identification in early stage ovarian cancer: is it still possible after prior tumor resection? *J Ovarian Res.* 2021; 14(1): 132. doi: 10.1186/s13048-021-00887-w.
20. Nero C., Bizzarri N., Di Berardino S., Sillano F., Vizzielli G., Cosentino F., Vargiu V., De Iaco P., Perrone A.M., Vizza E., Chiofalo B., Uccella S., Ghezzi F., Turco L.C., Corrado G., Giannarelli D., Pasciuto T., Zannoni G.F., Fagotti A., Scambia G. Sentinel-node biopsy in apparent early stage ovarian cancer: final results of a prospective multicentre study (SELY). *Eur J Cancer.* 2024; 196: 113435. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113435.

Поступила/Received 03.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 28.08.2025

Принята к публикации/Accepted 05.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихоновская Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9778-4953. ORCID: 0000-0003-3349-0854.

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, Институт хирургии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9125-1811. ORCID: 0000-0002-9259-4525.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тихоновская Мария Николаевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Шевчук Алексей Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24), протокол № 1324 от 10.12.21.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Maria N. Tikhonovskaya, MD, PhD, Researcher, Department of Oncogynecology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3349-0854.

Aleksey S. Shevchuk, MD, PhD, Head of the Department of Oncogynecology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9259-4525.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria N. Tikhonovskaya: development of the concept of scientific work, statistical data processing, manuscript writing.

Aleksey S. Shevchuk: 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.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia), protocol No. 1324 dated December 10, 2021.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Стукань А.И., Вторушин С.В., Богдан А.П., Семиглазова Т.Ю., Кудрина В.В., Бодня В.Н., Порханов В.А., Довлатбекян А.А., Чагиев М.А., Наниз А.А. HER2-low статус как динамический биомаркер при раке молочной железы: молекулярные и клинические корреляции. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 29–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-29-42

For citation: Stukan A.I., Vtorushin S.V., Bogdan A.P., Semiglazova T. Yu., Kudrina V.V., Bodnya V.N., Porkhanov V.A., Dovlatbekyan A.A., Chagiev M.A., Naniz A.A. HER2-low status as a dynamic biomarker in breast cancer: molecular and clinical correlations. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 29–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-29-42

HER2-LOW СТАТУС КАК ДИНАМИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

А.И. Стукань¹, С.В. Вторушин^{2,3}, А.П. Богдан¹, Т.Ю. Семиглазова⁴,
В.В. Кудрина^{1,5}, В.Н. Бодня^{1,6}, В.А. Порханов^{1,6}, А.А. Довлатбекян⁷,
М.А. Чагиев¹, А.А. Наниз⁵

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

⁵ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края
Россия, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146

⁶ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
им. проф. С.В. Очаповского
Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

⁷ЦАОП ГБУЗ НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского
Россия, 350051, г. Краснодар, проезд им. Репина, 3

Аннотация

Актуальность. Большинство случаев рака молочной железы (PMЖ) имеют HER2-low статус (иммуногистохимическое окрашивание 1+ или 2+ при отрицательном FISH). Прогностическая значимость HER2-low статуса остается спорной, но выявлены его иммуносупрессивная активность и нарушение пути cGAS-STING. Трастузумаб дерукстекан эффективен при HER2-low статусе благодаря иммуномодулирующим свойствам. Разработка новых стратегий таргетной терапии HER2 актуальна для коррекции иммуносупрессивного микроокружения. **Цель исследования** – изучить молекулярные особенности и клиническую значимость HER2-low статуса в зависимости от генетического профиля HER2-негативного PMЖ. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование (2022–23 гг.) включено 282 больных наследственным и спорадическим PMЖ. Проведен генетический анализ мутаций генов HRR (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова), оценены TILs и лечебный патоморфоз. Иммуногистохимия первичной опухоли включала антитела к рецепторам эстрогена, прогестерона, HER2, Ki67, CD8, CD4, CD68, CD163. Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics v.22. **Результаты.** Наследственный PMЖ чаще связан с HER2-zero статусом из-за мутаций *BRCA1/2* ($p < 0,001$), в то время как мутации других генов HRR связаны с HER2-low статусом ($p < 0,05$). HER2-low статус ассоциирован с люминальным А подтипом, низкой иммунной инфильтрацией (TILs 1 балл), преобладанием макрофагальной реакции (CD68≥67 %) и низким уровнем Т-лимфоцитов (CD4+Т-ЛФ<2,5 %, CD8+Т-ЛФ<6 %), что снижает эффективность химиотерапии. При люминальном подтипе HER2-low не влияет на выживаемость без проявлений заболевания (ВБПЗ), но улучшает ВБПЗ у женщин моложе 43 лет. Наличие *mBRCA2* ухудшает выживаемость при HER2-zero статусе, а *mBRCA1* – при HER2-low статусе ТНРМЖ. HER2-low статус демонстрирует дискордантность между первичной опухолью и

метастазами, чаще переходя в HER2-low при люминальном HER2-zero. **Заключение.** HER2-low статус важен как биомаркер при прогрессирующем РМЖ, требующем повторного анализа для расширения возможностей терапии. Необходимы дальнейшая разработка и оптимизация лечебных стратегий РМЖ с учетом молекулярного профиля и микроокружения опухоли.

Ключевые слова: HER2-негативный рак молочной железы, HER2-low статус, мутации *BRCA 1/2*, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

HER2-LOW STATUS AS A DYNAMIC BIOMARKER IN BREAST CANCER: MOLECULAR AND CLINICAL CORRELATIONS

A.I. Stukan¹, S.V. Vtorushin^{2,3}, A.P. Bogdan¹, T.Yu. Semiglazova⁴,
V.V. Kudrina^{1,5}, V.N. Bodnya^{1,6}, V.A. Porkhanov^{1,6}, A.A. Dovlatbekyan⁷,
M.A. Chagiev¹, A.A. Naniz⁵

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia

4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

⁵Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai

146, Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

⁶Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky

167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia.

⁷Center for Outpatient Oncology Care – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V.

Ochapovsky

Build. 3, Repin Lane, Krasnodar, 350051, Russia

Abstract

Background. The majority of breast cancers (BC) are HER2-low defined by an immunohistochemical score of 1+ or 2+ with a negative fluorescence in situ hybridization (FISH) test. The prognostic significance of HER2-low BC remains controversial, but demonstrates immunosuppressive activity and disruption of the cGAS-STING pathway. Trastuzumab-deruxtecan is effective in HER2-low due to its immunomodulatory properties. The development of new HER2-targeted therapy is relevant for the correction of the immunosuppressive microenvironment. **Objective:** to study the molecular features and clinical significance of HER2-low status depending on the genetic profile of HER2-negative breast cancer. **Material and Methods.** A retrospective study (2022–2023) included 282 patients with hereditary and sporadic BC. A genetic analysis of HRR gene mutations was performed at N.N. Petrov National Research Medical Center of Oncology. TILs and pathological response were evaluated. Immunohistochemistry included antibodies to estrogen, progesterone, HER2, Ki67, CD8, CD4, CD68, and CD163 receptors. The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.22. **Results.** Hereditary BC is often associated with HER2-zero status due to *mBRCA1/2* ($p < 0.001$), while mutations in other HRR genes are associated with HER2-low status ($p < 0.05$). HER2-low BC is associated with the luminal A subtype, low tumor-infiltrating lymphocytes (TILs 1 score), high proportion of macrophages ($CD68 \geq 67\%$) and low level of T-lymphocytes ($CD4 + TILs < 2.5\%$, $CD8 + TILs < 6\%$), which reduces the effectiveness of chemotherapy. With the luminal subtype, HER2-low does not affect disease-free survival (DFS), but it improves DFS in women under the age of 43 years. The presence of *mBRCA2* worsens survival in HER2-zero status, and *mBRCA1* in HER2-low breast cancer status. HER2-low status demonstrates discordance between the primary tumor and its metastases, with a common shift from HER2-zero to HER2-low. **Conclusion.** HER2-low status is a biomarker in advanced BC that expands therapeutic options. Further development and optimization of breast cancer treatment strategies is required, taking into account the molecular profile and microenvironment of the tumor.

Key words: HER2-negative breast cancer, HER2-low status, *BRCA1/2* mutations, tumor-infiltrating lymphocytes.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой молекулярно-генетически разнородное заболевание, характеризующееся значительными различиями в клиническом течении и прогнозе даже в пределах одного суррогатного подтипа [1, 2]. В большинстве случаев РМЖ относится к HER2-негативному подтипу, включающему опухоли с низким уровнем экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2 (иммуногистохимия (ИГХ) 1+ или 2+ при отрицательном результате FISH-анализа), так называемому HER2-low подтипу [3].

HER2-low подтип РМЖ включает как гормон-рецептор-позитивные (ГР-позитивные), так и трижды негативные опухоли. Однако прогностическое значение HER2-low статуса остается предметом обсуждения. Кроме того, HER2-low РМЖ характеризуется биологической гетерогенностью. По сравнению с HER2-zero (HER2 0) опухолями HER2-low подтип чаще встречается среди ГР-позитивных РМЖ, сопровождаясь более низким уровнем Ki67 и демонстрируя отсутствие эффективности неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Тем не менее данные о прогностической значимости HER2-low статуса остаются неоднозначными [4–6]. Ограниченные сведения имеются о HER2-low статусе при наследственном РМЖ. Известно, что у молодых пациенток с герминальными мутациями *BRCA1/2* HER2-low статус чаще ассоциируется с мутациями гена *BRCA2* и люминальным подтипом опухоли. При этом низкий уровень HER2 может быть связан с относительным улучшением прогноза заболевания [7].

С биологической точки зрения роль HER2 в канцерогенезе может быть обусловлена его иммуносупрессивной активностью, проявляющейся через блокирование взаимодействия STING-TBK1 и нарушение активации пути cGAS-STING [8]. В этом контексте разработка новых стратегий таргетной терапии HER2 остается актуальной задачей современной онкологии. Перспективные направления включают создание иммуноконъюгатов, рап-EGFR тирозинкиназных ингибиторов, вакцин против HER2 и биспецифических антител [9–12]. Одним из многообещающих препаратов является трастузумаб дерукстека (T-DXd), способный активировать путь cGAS-STING посредством двух механизмов: освобождения STING от ингибирования HER2 и увеличения количества цитозольной ДНК. Несмотря на очевидную противоопухолевую активность опосредованного cGAS-STING ответа на интерферон-I, данный путь также может оказывать двойственное влияние на опухолевое микроокружение. Считается, что в определенных условиях cGAS-STING может способствовать метастазированию и прогрессированию опухоли, вероятно, за счет хронического воспаления и привлечения супрессорных клеток миелоидного происхождения.

Более того, cGAS выполняет STING-независимые функции в ядре, включая регуляцию восстановления ДНК и контроль клеточного старения. Это подчеркивает необходимость взвешенного подхода к воздействию на путь cGAS-STING, учитывая как его противоопухолевый, так и потенциальный проопухолевый эффект [8].

С учетом вышеизложенного представляются актуальными изучение распространенности HER2-low статуса при РМЖ, а также оценка его прогностической и предиктивной значимости в зависимости от молекулярно-генетических характеристик, включая наследственные формы заболевания.

Цель исследования – изучить молекулярные особенности и клиническую значимость HER2-low статуса в зависимости от молекулярно-генетического профиля HER2-негативного рака молочной железы

Материал и методы

В ретропроспективное исследование за период с 2022 по 2023 г. были включены 282 больных РМЖ с известным статусом мутаций генов репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR).

На момент включения все пациентки имели данные о мутационном профиле генов HRR, а диагноз рака молочной железы, включая прогрессирование, мог быть установлен ранее.

Диагноз РМЖ устанавливался гистологически на основе исследования биопсийного материала в соответствии с действующей классификацией ВОЗ. TILs: TILs оценивались согласно классификации ВОЗ и рекомендациям TILs Breast International Working Group (<https://www.tilsinbreastcancer.org>). В оценку включались только мононуклеарные воспалительные клетки, находящиеся в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат не учитывался. Уровень TILs классифицировался следующим образом: низкий (0–10 %), промежуточный (11–49 %) и высокий (50–100 %). В операционном материале дополнительно оценивалась степень лечебного патоморфоза опухоли.

Генетический анализ мутаций генов HRR был выполнен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Лимфоциты периферической крови анализировались на наличие распространенных в славянской популяции герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBN* с использованием метода аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР). В случае отсутствия отдельных мутаций генов применялось секвенирование нового поколения (NGS) для анализа кодирующей последовательности генов *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом с использованием моноклональных антител к следующим маркерам: рецепторам эстрогена (clone SP1, Novocastra (Leica)), рецепто-

рам прогестерона (clone 1E2, Novocastra (Leica)), HER2 (clone 4B5, Roche (Ventana)), Ki67 (clone SP6 LabVision, 1:400), CD8 (clone 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50), CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone 10D6 DBS, 1:200). Статус экспрессии HER2/neu определялся в соответствии с рекомендациями Американской коллегии патологов и Американского общества клинической онкологии (ASCO/CAP, 2023). В случае выявления 2+ по ИГХ дополнительно выполнялся FISH-анализ для исключения амплификации гена *HER2*. В исследование включались только пациентки без амплификации *HER2*. Доля клеток с ядерным окрашиванием рецепторов эстрогена и прогестерона оценивалась при пороге положительности в 1 % опухолевых клеток.

Экспрессия иммунных маркеров CD4, CD8, CD68, CD163 оценивалась как процент окрашенных клеток от общего числа моноклеарных иммунных клеток в интратуморальной и стромальной областях. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8 и индекс CD68/CD163 рассчитывались как соотношение медианных значений экспрессии в подгруппах.

Статистический анализ проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 22. Срез клинических данных произведен в августе 2023 г. Медиана наблюдения составила 39 мес (интерквартильный размах 36–48) для люминального РМЖ и 40 мес (интерквартильный размах 35–48) для трижды негативного РМЖ (ТНПМЖ). Влияние факторов на клинические исходы оценивалось методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным показателем являлась выживаемость без проявлений заболевания (ВБПЗ), к событиям относили локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы в соответствии с методологией определения конечных точек эффективности адъювантной терапии РМЖ (The STEEP System) [13]. В случае отсутствия этих событий данные были цензурированы. Для оценки ВБПЗ и общей продолжительности жизни применялся метод построения кривых Каплана–Майера, а для анализа статистической значимости различий использовался логарифмический ранговый критерий (Log-rank test).

Результаты

В результате проведенного исследования люминальный суррогатный подтип рака молочной железы (РМЖ) был выявлен у 178 (63 %) пациенток, в то время как трижды негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) диагностирован у 104 пациенток. Статус HER2-zero отмечен у 187 (69 %), а HER2-low – у 84 (31 %) пациенток. Средний возраст пациенток с люминальным РМЖ составил $46 \pm 9,7$ года (минимум – 27 лет, максимум – 71 год). В группе ТНПМЖ медиана возраста составила

34 года (интерквартильный размах 24–40 лет), с диапазоном от 20 до 69 лет. HER2-low статус был выявлен у 42 % пациенток с люминальным РМЖ и только у 11 % пациенток с ТНПМЖ.

Наследственный характер заболевания в группе люминального РМЖ установлен у 79 (44 %) пациенток, при этом преобладали мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* (48 и 34 % соответственно). В группе ТНПМЖ преобладали ГМ *BRCA1*, выявленные у 90 % пациенток (табл. 1). Отсутствие мутаций генов HRR (дикого типа, wild type – wt HRR) обнаружено у 101 (36 %) пациентки.

В общей когорте пациенток HER2-low статус чаще выявлялся при отсутствии мутаций генов HRR ($p < 0,001$). В то же время наличие мутаций *BRCA1/2* ассоциировалось с преобладанием HER2-zero статуса ($p < 0,001$) по сравнению с другими мутациями HRR или отсутствием мутаций. В частности, наличие мутации *BRCA1* значительно чаще сопровождалось отсутствием HER2-low статуса ($p < 0,001$). При этом мутации *BRCA2* отдельно не демонстрировали статистически значимой ассоциации с HER2-low статусом ($p = 0,133$). Напротив, наличие других мутаций генов HRR коррелировало с более частым выявлением HER2-low статуса ($p = 0,02$).

Пациенткам с ранним и местнораспространенным ТНПМЖ ($n = 99$) неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) проведена в 34 % случаев (табл. 1). Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после НАПХТ не демонстрировало связи с HER2-low статусом ($p = 0,662$) (табл. 2).

В общей группе пациенток HER2-low статус, по сравнению с HER2-zero, характеризовался более высокими уровнями экспрессии эстрогеновых (ЭР) (медиана – 90 vs 80 %, $p < 0,001$) и прогестероновых рецепторов (ПР) (медиана – 55 vs 45 %, $p < 0,001$). При этом уровень инфильтрации TILs достоверно не различался между группами HER2-zero и HER2-low, составив 1 балл (медиана – 7 vs 5 %, $p = 0,980$). Однако при анализе субпопуляционного состава TILs в случае HER2-low статуса наблюдался достоверно более низкий уровень маркера CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с HER2-zero статусом (медиана – 3 vs 20 %, $p < 0,05$). Напротив, уровень экспрессии макрофагального маркера CD68 был выше в группе HER2-low (медиана – 85 vs 60 %, $p = 0,014$), что может указывать на преобладание макрофагальной инфильтрации в данной группе (табл. 3).

Полученные результаты подчеркивают различия в иммунном микроокружении HER2-low и HER2-zero опухолей, что может иметь значение для выбора стратегии терапии и прогноза заболевания. При этом по данным ROC-анализа HER2-low статус ассоциирован с уровнем экспрессии ЭР ≥ 75 %, ПР ≥ 15 % и Ki67 < 20 %, что характеризует люминальный А-суррогатный тип РМЖ. Также выявлены уровни маркеров микроокружения, характерные

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациенток с люминальным и трижды негативным HER2-негативным раком молочной железы

Characteristics of patients with luminal and triple-negative HER2-negative breast cancer

Параметр/Parameter	Люминальный РМЖ/ Luminal BC (n=178)	ТНРМЖ/ TNBC (n=104)
Гистологический подтип/Histological subtype		
Протоковый рак/Ductal cancer	170	104
Дольковый рак/Lobular cancer	8	0
Степень дифференцировки/Grade of differentiation		
G1	6	0
G2	55	0
G3	30	104
Неизвестно/Unknown	87	–
Суррогатный подтип/Surrogate subtype		
Люминальный А/Luminal A	96	–
Люминальный В/Luminal B	82	–
HER2-статус/HER2-status		
HER2-zero	103	93
HER2-low (1+,2+)	75	11
Мутированный ген/Mutant gene		
BRCA1	38	90
BRCA2	27	5
Другие mHRR/other mHRR		
CHEK2/ATM/PALB2/NBN/BLM	7/3/1/5/2	7
Нет мутации генов HRR/Wild-type HRR genes	99	2
Первичная распространенность/Primary prevalence		
pT1/T2/T3/T4	53/70/7/25	31/28/0/0
cT1/T2/T3/T4	8/1/14	2/22/4/17
pN0/N1/N2/N3	62/60/26/7	47/11/4/2
cN0/N+	10/13	15/11/7/1
M0/M1	155/23	5
Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ)/Neoadjuvant chemotherapy (NACT)		
Не назначена/Not assigned	105	64
Назначена/Assigned	50	35
Стадия при НАПХТ/Pre-NACT stage		
cIIa/IIb	7/13	9/8
cIIIa/IIIb/IIIc	9/16/5	6/9/2
Таксаны в схеме НАПХТ/Taxane-based NACT		
Нет/Not present	36	11
Есть/Present	24	24
Платина в схеме НАПХТ/Platinum-based NACT		
Нет/Not present	43	29
Есть/Present	7	6
Ответ опухоли на НАПХТ/Tumor response to NACT		
RCB0	0	2
RCB1	1	1
RCB2	11	5
RCB3	6	2
Прогрессирование/Progression	5	10
Нет данных RCB/No data on RCB	27	15
pCR		
Нет/Not present	45	26
Есть/Present	5	9
Объем операции/Type of Surgery		
Нет/None	13	16
Радикальная резекция/Radical resection	68	40

Окончание Таблицы 1/End of Table 1

РМЭ/RME	74	46
Двусторонняя РМЭ/Two-side RME	0	2
Адювантная/Постнеоадъювантная ПХТ/Adjuvant/Post-Neoajuvant CT		
Нет/Not present	68	56
Есть/Present	87	43
Послеоперационная ЛТ/Postoperative RT		
Нет/Not present	103	35
Есть/Present	39	48
Адювантная ГТ/Adjuvant hormone therapy		
Нет/None	2	–
Тамоксифен/Tamoxifen	120	–
Ингибиторы ароматазы/Aromatase inhibitors	233	–
Овариальная супрессия/Ovarian Suppression		
Нет/None	112	97
Овариэктомия/Oophorectomy	3	2
аЛПРГ/LHRH agonists	40	–
Рецидив/Прогрессирование после лечения/Recurrence/Progression after treatment		
Нет/Not present	73	56
Есть/Present	105	43
Выполнена биопсия и определен рецепторный статус рецидива/метастаза/ Biopsy of recurrence/metastasis performed with receptor status assessment	79	10

Примечания: РМЭ – радикальная мастэктомия; ЛТ – лучевая терапия; ГТ – гормонотерапия; таблица составлена авторами.

Notes: RME – radical mastectomy, RT – radiotherapy; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Корреляция клинических и генетических факторов при HER2-zero/HER2-low
Correlation of clinical and genetic factors in HER2zero/HER2low

Параметр/Parameter	HER2-zero-статус/HER2-zero-status	HER2-low-статус/HER2-low-status	p
wtHRR ¹ /mHRR ²	53/141	48/35	<0,001
Другие mHRR не BRCA1/2 / Все опухоли/ Other mHRR not BRCA1/2 / All tumors	182/12	70/13	0,020
wtBRCA1/2/mBRCA1/2	68/126	60/22	<0,001
mBRCA1/Все мутации HRR/ mBRCA1/All HRR mutations	110/31	14/21	<0,001
mBRCA2/Все мутации HRR/ mBRCA2/All HRR mutations	19/122	8/27	0,133
pCR после НАПХТ/pCR after NAPCT (n=85)			
Нет/Not present	51	18	0,662
Есть/Present	7	2	

Примечания: ¹ – wtBRCA1/2 – дикий тип BRCA1/2; ² – mBRCA1/2 – мутированные гены BRCA1/2; таблица составлена авторами.

Notes: ¹ – wtBRCA1/2 – wild type BRCA1/2; ² – mBRCA1/2 – mutant BRCA1/2-genes; created by the authors.

для HER2low-статуса: с высоким уровнем маркера макрофагов CD68≥67 % и низким уровнем Т-лимфоцитов CD4<2,5 %, CD8<6 % (табл. 4).

Прогностическая значимость HER2-low статуса в зависимости от суррогатного подтипа РМЖ

На предмет онкологических результатов проанализированы данные 155 больных ранним и местно-распространенным гормон-рецептор-позитивным HER2-негативным РМЖ. При медиане наблюдения 39 мес (интерквартильный размах 36–48) медиана ВБПЗ не зависит от HER2-статуса: при HER2-low – 48 мес, при HER2-zero – 36 мес (p=0,780, log-rank). Однако при HER2-low статусе в подгрупповом

анализе кривых Каплана–Майера Ме ВБПЗ выше у больных в возрасте менее 43 лет (Ме – 60 vs 36 мес, p=0,03). В зависимости от экспрессии HER2-zero/HER2-low ВБПЗ не различалось при люминальном А (Ме – 24 vs 48 мес соответственно, p=0,229, log-rank) и люминальном В подтипах (Ме – 36 vs 48 мес соответственно, p=0,591). Выживаемость без признаков заболевания не зависела от HER2-статуса первичной опухоли ни при наследственном (p=0,897), ни при спорадическом РМЖ (p=0,326). Однако в подгрупповом анализе наличие герминальной мутации BRCA2 в сравнении с другими мутациями и спорадическим РМЖ снижает показатели ВБПЗ при выявлении HER2-low люминального РМЖ (Ме – 14 vs 48 мес, 0,045)

Таблица 3/Table 3

Молекулярные маркеры и иммунное опухолевое микроокружение РМЖ в зависимости от HER2-zero/HER2-low статуса**Molecular markers and the immune tumor microenvironment of breast cancer, depending on HER2-zero/HER2-low status**

Параметр/Parameter	HER2-статус/HER2-status			HER2-zero vs HER2-low, p
	HER2-negative	HER2-zero	HER2-low	
TILs, Ме (Q25-Q75), %	7 (5–12)	7 (3,5–14,25)	5 (4,5–10,5)	0,980
CD4, Ме (Q25-Q75), %	15 (5–40)	50 (6,5–40)	5 (3–25)	0,09
CD8, Ме (Q25-Q75), %	10 (5–30)	20 (5,5–30)	3 (1–6,25)	0,01
CD4/CD8, Ме (Q25-Q75)	1,5 (1–3)	2,5 (1–3,25)	1,3(0,85–2,3)	0,174
CD68, Ме (Q25-Q75), %	70 (25–80)	60 (15–80)	85 (70–90)	0,014
CD163, Ме (Q25-Q75), %	60 (20–70)	6 (11,25–70)	60 (60–70)	0,629
CD163/CD68, Ме (Q25-Q75)	0,9 (0,6–1,1)	0,8 (0,7–0,9)	0,9(0,6–1,2)	0,065
ЭР/ER, Ме (Q25-Q75), %	85 (25–100)	80 (15–100)	90 (75–97)	<0,001
ПР/PR, Ме (Q25-Q75), %	55 (0–92)	45 (0–90)	55 (0–100)	<0,001
Ki67, Ме (Q25-Q75), %	27 (10–52)	30 (10–65)	28(6–48)	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

ROC-анализ уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и иммунных маркеров, ассоциированных с HER2-low статусом первичной опухоли**ROC-analysis of the expression levels of steroid hormone receptors and immune markers associated with HER2-low-status of the primary tumor**

Параметр/ Parameter	Cut-off-точка/ Cut-off-value	AUC	95 % ДИ/ 95 % CI	p	Se	Sp
ЭР, %/ER, %	≥75	0,707 ± 0,032	0,643–0,771	<0,001	76 %	60 %
ПР, %/PR, %	≥15	0,680 ± 0,034	0,613–0,746	<0,001	71,6 %	63 %
Ki67, %	<20	0,670 ± 0,035	0,601–0,740	<0,001	66 %	63 %
CD68, %	≥67	0,742 ± 0,071	0,603–0,881	0,007	85,7 %	46,3 %
CD4, %	<2,5	0,721 ± 0,088	0,549–0,894	0,014	75,6 %	64 %
CD8, %	<6	0,819 ± 0,065	0,691–0,946	0,000	75,6 %	78 %

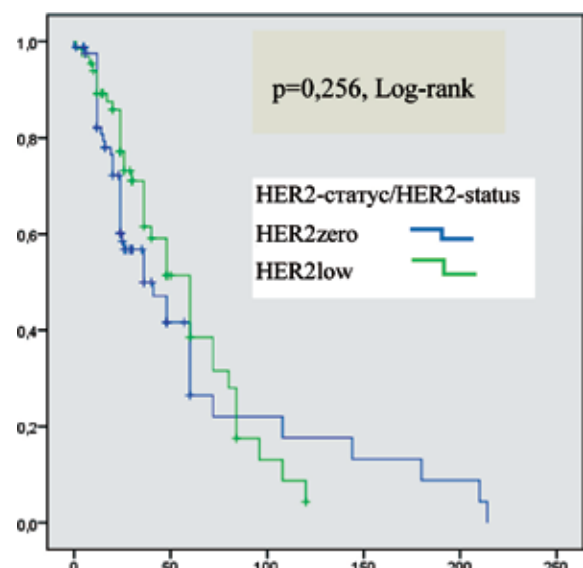
Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

и при HER2-zero (Ме – 15 vs 25 мес, $p=0,034$). У больных тройным негативным РМЖ в однофакторном и многофакторном анализе HER2-low статус не влияет на показатели ВБПЗ ($p>0,05$). При медиане наблюдения 40 мес выявлено отсутствие различий в ВБПЗ при HER2-low и HER2-zero статусе ($p=0,936$). Однако в подгрупповом анализе только при HER2-zero наличие *BRCA1*-мутации увеличивало ВБПЗ (Ме – 48 vs 24 мес, $p=0,028$). При HER2-low нет различий в зависимости от мутированного гена ($p=0,356$) (рис. 1).

Молекулярные особенности метастатического процесса люминального РМЖ в зависимости от HER2-zero/HER2-low статуса

При более высокой экспрессии ЭР, ПР и низком уровне Ki67 ($p<0,05$) в первичной опухоли при HER2-low статусе в первичной опухоли экспрессия ЭР, ПР и Ki67 в метастатическом очаге не различалась в зависимости от HER2-low/HER2-zero статуса первичной опухоли ($p>0,05$). Однако при

Рис. 1. См. стр. 36
Fig. 1. P. 36

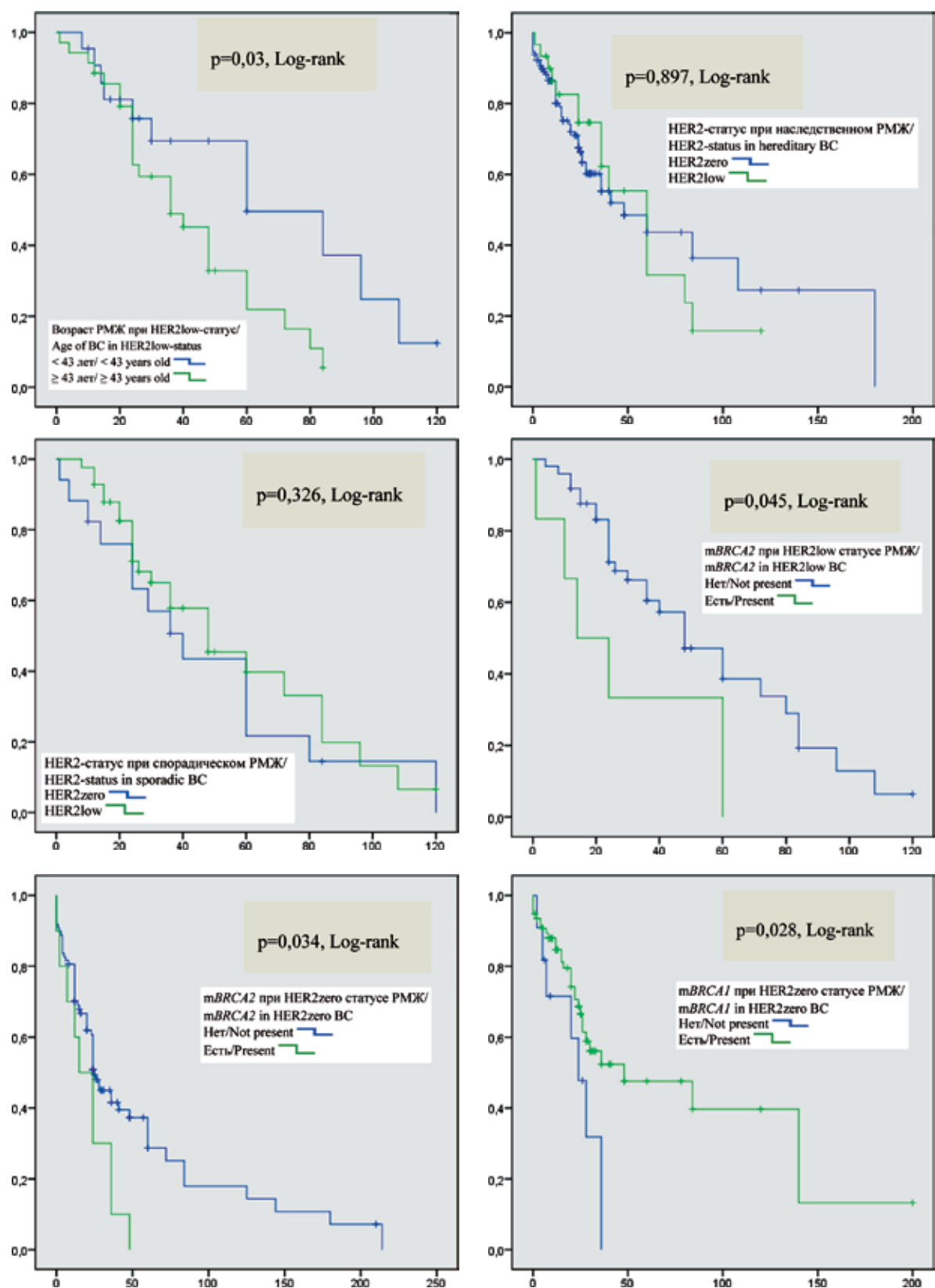


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера влияния HER2-статуса на ВБПЗ с учетом молекулярных и клинических факторов.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Kaplan–Meier curves of the effect of HER2 status on the DFS of breast cancer, taking into account molecular and clinical factors.
Note: created by the authors

Таблица 5/Table 5

Анализ экспрессии ЭР, ПР, HER2, Ki67 в первичной опухоли и метастазах
Analysis of ER, PR, HER2, and Ki67 expression in primary tumors and metastases

Параметр/ Parameter	HER2- zero	HER2- low	HER2-zero/HER2-low в первичной опухоли, p/ HER2-zero/HER2-low in the primary tumor, p	HER2-zero/HER2-low в метастазах, p/ HER2-zero/HER2-low in metastasis, p
ЭР в первичной опухоли/ ER in the primary tumor, Me (Q25-Q75), %	25 (0–100)	100 (80–100)	<0,001	NA
ЭР в метастазах/ ER in metastasis, Me, (Q25-Q75), %	100 (52–100)	90 (87–100)	0,765	0,811
ПР в первичной опухоли/ PR in the primary tumor, Me, (Q25-Q75), %	0 (0–82)	80 (12–100)	<0,001	NA
ПР в метастазах/ PR in metastasis, Me, (Q25-Q75), %	30 (0–100)	0 (0–40)	0,666	0,018
Ki67 в первичной опухоли/ Ki67 in the primary tumor, Me, (Q25-Q75), %	40 (15–70)	17 (10–30)	<0,001	NA
Ki67 в метастазах/ Ki67 in metastasis, Me (Q25-Q75), %	30 (15–60)	20 (15–40)	0,069	0,361

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

ROC-анализ уровня экспрессии молекулярных маркеров, ассоциированных с HER2-low статусом первичной опухоли
ROC analysis of the expression level of molecular markers associated with HER2-low status of the primary tumor

Параметр/ Parameter	Cut-off	АИС	95 %ДИ/ 95 % CI	p	Se	Sp
ЭР в первичной опухоли/ ER in the primary tumor	≥85 %	0,653 ± 0,056	0,544–0,763	0,016	74,2 %	60 %
ЭР в метастазах/ ER in metastasis	≥75 %	0,665 ± 0,055	0,558–0,772	0,009	80,6 %	57 %
ПР в первичной опухоли/ PR in the primary tumor	≥35 %	0,613 ± 0,058	0,499–0,728	0,075	71,6 %	63 %
Ki67 в первичной опухоли/ Ki67 in the primary tumor	<17,5 %	0,625 ± 0,058	0,512–0,738	0,049	65 %	49 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

HER2-low статусе метастаза выявлен меньший уровень экспрессии ПР в метастатическом очаге, чем в первичной опухоли (Me – 0 vs 30 %, p=0,018) (табл. 5).

Клинические и молекулярные факторы не показали связь с HER2-low статусом метастатического очага (p>0,05). Тем не менее по данным ROC-анализа значимо на экспрессию HER2-low в метастазах влияет ЭР≥85% в первичной опухоли, ЭР≥75% в метастазах, экспрессия ПР≥35% в первичной опухоли и Ki67 в первичной опухоли <17,5%. Таким образом, при люминальном А подтипе первичной опухоли в метастазах возможно выявить HER2-low статус (табл. 6). При этом у больных ГР-позитивным HER2-отрицательным РМЖ при изначально HER2-zero статусе первичной опухоли при прогрессировании статус опухоли статистически значимо почти в половине случаев повышается

до HER2-low статуса в метастазах/рецидивной опухоли. В случае изначального статуса HER2-low в основном статус не меняется и демонстрирует потерю экспрессии до HER2-zero только в 25% случаев (p=0,015)

Обсуждение

В представленном исследовании наследственный рак статистически значимо связан с HER2-zero статусом за счет мутаций *BRCA1/2* (p<0,001). Однако наличие мутаций других генов HRR характеризуется частым выявлением HER2-low статуса (p<0,05). Обнаружено отсутствие значимой связи HER2-статуса с регрессом опухоли после НАПХТ в общей группе пациенток (n=85) (p<0,05). Наличие HER2-low характеризуется высоким уровнем экспрессии гормональных рецепторов – люминальным А подтипом опухоли (p<0,05). Вне зависимости от

уровня экспрессии HER2-zero/HER2-low особенностью опухолевого микроокружения является низкая иммунная инфильтрация с отсутствием различий TILs. Это подтверждает возможную роль нарушений врожденной иммунной системы ввиду особенностей опухолевой клетки. По нашим данным, для HER2-low статуса характерен низкий уровень TILs (1 балл), как и для люминального РМЖ, с преобладанием макрофагальной реакции (ОАМ) $CD68 \geq 67\%$ и низким уровнем Т-лимфоцитов $CD4 < 2,5\%$, $CD8 < 6\%$. Это может влиять на эффективность стандартной химиотерапии и объяснять отсутствие ответа на НАПХТ.

По нашим данным, при HER2-low в сравнении с HER2-zero статусом наблюдается преимущественное наличие люминального подтипа, что согласуется с результатами мировых исследований. По данным молекулярно-генетического анализа секвенированием нового поколения и TCGA не обнаружено существенных различий в мутационном профиле и вариациях числа копий генов между опухолями с низким уровнем HER2-low и HER2-zero. По другим данным, соматические мутации в когорте с низким уровнем HER2 значительно отличаются от мутаций в когорте с положительным или отрицательным уровнем HER2. Тем не менее авторы не проводили анализ подгрупп в зависимости от статуса HR, что ограничивает интерпретацию этого исследования [14]. Прогностическая роль HER2-low также остается спорной [15]. Недавний метаанализ 42 исследований показал, что при опухолях с HER2-low частота pCR была ниже, чем при HER2-zero (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,62–0,88; $p=0,001$), за счет люминального подтипа, но для ТНРМЖ различия не выявлены [14]. Соответственно, показано как благоприятное, так и неблагоприятное влияние на показатели ОВ и отличие от HER2-zero. HER2-low – независимый прогностический фактор выживаемости без признаков заболевания и продолжительности жизни в популяции, что справедливо для люминального РМЖ. При ТНРМЖ различий в ВБПЗ не выявлено, но ОВ выше в HER2-low группе в отличие от HER2-zero. При метастатическом РМЖ HER2-low ассоциирован с большей продолжительностью жизни в популяции, независимо от гормонального статуса [14]. В представленном нами исследовании HER2-low в общей когорте пациенток не влиял на ВБПЗ при люминальном подтипе. Но в подгрупповом анализе пациентки моложе 43 лет имели более высокие показатели ВБПЗ, вероятно ввиду гормональных особенностей и иммунного статуса. При этом наличие мутации *BRCA2* ухудшает показатели выживаемости при HER2-zero и близко к статистической значимости при HER2-low статусе. При ТНРМЖ только наличие *BRCA1* при HER2-zero снижало ВБПЗ.

Частота дискордантности HER2-статуса между первичной опухолью и резидуальной опухолью

после проведения полихимиотерапии составляет 21,4–36,4 % [15–18]. Также изменения HER2-статуса первичной опухоли в рецидиве и/или метастатическом очаге выявлены в 27,6–38 % случаев, а при повторных биопсиях новых метастатических очагов статус меняется в 50 % случаев [15, 19–21]. Эти данные подтверждают полученные нами результаты и демонстрируют нестабильность HER2-low статуса, что диктует необходимость повторного анализа резидуальной опухоли после НАПХТ и метастатического очага для расширения возможностей терапии. При этом изменения HER2-статуса от HER2-low до HER2-zero и наоборот не влияют на БРВ, но переход от HER2-zero до HER2-low снижает ВБИЗ в сравнении с неизменным уровнем HER2-low [15, 17]. При переходе от HER2-low к HER2-zero улучшаются показатели безрецидивной и общей выживаемости в сравнении с постоянным HER2-zero статусом. Механизмы изменения статуса HER2 могут быть связаны с внутриопухолевой гетерогенностью РМЖ, а также клональной селекцией ввиду проведенного лечения. При этом люминальный HER2-zero РМЖ имеет выше вероятность перехода в HER2-low, чем наоборот. Это может быть следствием взаимосвязи между экспрессией гормональных рецепторов и HER2-low статусом [17].

В настоящее время экспрессия HER2-low признана мишенью лекарственной терапии. При этом моноклональные антитела, выступающие линкером для химиопрепарата, также проявляют иммуномодулирующую активность. Монотерапия иммуноконъюгатом трастузумаб дерукстекам показана для лечения пациенток с неоперабельным или метастатическим HER2-low раком молочной железы. Эффективность и безопасность препарата изучены в рандомизированном клиническом исследовании III фазы DESTINY-Breast-04. В общей сложности 557 пациенток с РМЖ с низкой экспрессией HER2 были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы T-DXd в дозе 5,4 мг/кг ($n=373$) или ТВВ ($n=184$). Из них 331 (88,7 %) и 163 (88,6 %) соответственно имели люминальный подтип. В когорте ГР-позитивного РМЖ медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 10,1 мес для группы T-DXd по сравнению с 5,4 мес для группы ТВВ (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,40–0,64; $p<0,001$). Медиана общей выживаемости (ОВ) – 23,9 мес для T-DXd и 17,5 мес для ТВВ (ОР 0,6495 %; ДИ 0,48–0,86; $p=0,003$). У пациенток с ГР+ мРМЖ ($n=499$) частота объективного ответа была выше в группе T-DXd (52,6 %), чем в группе ТВВ (16,3 %). В когорте без экспрессии гормональных рецепторов медиана ВБП составила 8,5 мес в группе T-DXd и 2,9 мес в группе ТВВ (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,24–0,89). Медиана ОВ составила 18,2 мес для группы T-DXd по сравнению с 8,3 мес для группы ТВВ (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,24–0,95). Частота объективного ответа для группы T-DXd составила

50,0 % (20/40) по сравнению с 16,7 % (3/18) для группы TBB.

В исследование 3-й фазы DESTINY-Breast-06 наряду с HER2-low включались больные с экспрессией HER2-ultra-low (HER2 IHC >0<1+), как и во 2-ю фазу DAISY trial. Подтверждено, что назначение T-DXd более оправдано у больных ГР-позитивным РМЖ с HER2-low статусом. В группу с ГР-негативным HER2-low заболеванием, несмотря на продемонстрированную эффективность, было включено только 63 пациентки, что не позволяет адекватно оценить эффективность терапии при ТНРМЖ [22, 23].

Заключение

Результаты настоящего исследования существенно расширяют понимание молекулярных и клинических характеристик HER2-low статуса при раке молочной железы. Выявлено, что HER2-low статус чаще ассоциируется с люминальным подтипом, характеризующимся высокой экспрессией гормональных рецепторов и низкой пролиферативной активностью. При этом в группе пациенток с наличием мутаций генов HRR, особенно *BRCA1*, преимущественно выявляется HER2-zero статус, что свидетельствует о взаимосвязи между генетическими особенностями опухоли и уровнем HER2-экспрессии. Прогностическая роль HER2-low статуса остается дискуссионной. В представленном исследовании выявлено, что при люминальном подтипе у пациенток моложе 43 лет ВБПЗ выше, что может быть связано с возрастными, гормональными и иммунными особенностями. Кроме того, наличие мутации *BRCA2* ухудшает вы-

живаемость при HER2-zero и HER2-low статусах, что требует индивидуализации терапии для таких пациенток.

Интересным выводом исследования является выявленная нестабильность HER2-статуса между первичной опухолью и метастазами. Это подтверждает необходимость повторного типирования опухоли в процессе лечения, особенно после неоадьювантной терапии. Частота дискордантности HER2-статуса подтверждает высокий уровень внутриопухолевой гетерогенности и возможную клональную селекцию под действием терапии.

Особенности иммунного микроокружения при HER2-low РМЖ характеризуются низкой инфильтрацией ТИЛс, высоким уровнем макрофагов (CD68) и низким уровнем Т-лимфоцитов (CD4, CD8). Это указывает на слабую эффективность стандартной полихимиотерапии и подтверждает целесообразность использования иммуномодулирующих стратегий, включая таргетную терапию иммуноконъюгатами, такими как трастузумаб деруктекан (T-DXd), особенно в люминальной подгруппе.

Таким образом, HER2-low статус представляет собой важный биомаркер, который должен учитываться при планировании терапии РМЖ. Необходимо дальнейшая разработка и оптимизация лечебных стратегий, направленных на учет особенностей молекулярного профиля и микроокружения опухоли. Учитывая динамическую природу HER2-статуса, рекомендуется регулярный пересмотр молекулярного профиля опухоли в ходе лечения для повышения эффективности терапевтических подходов и улучшения прогноза пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490(7418): 61–70. doi:10.1038/nature11412.
2. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E., Saini K.S., Viale G., Loi S., Bradbury I., Bliss J.M., Azim H.A.Jr, Ellis P., Di Leo A., Baselga J., Sotiriou C., Piccart-Gebhart M. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15): 1879–87. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2010.
3. Tarantino P., Hamilton E., Tolaney S.M., Cortes J., Morganti S., Ferraro E., Marra A., Viale G., Trapani D., Cardoso F., Penault-Llorca F., Viale G., André F., Curigliano G. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1951–62. doi: 10.1200/JCO.19.02488.
4. Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Tinchon C., Petzer A., Balic M., Heibl S., Schmitt C., Zabernigg A.F., Egle D., Sandholzer M., Singer C.F., Roitner F., Hager C., Andel J., Hubalek M., Knauer M., Greil R. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Res*. 2021; 23(1): 112. doi: 10.1186/s13058-021-01492-x.
5. Hyman D.M., Piha-Paul S.A., Won H., Rodon J., Saura C., Shapiro G.I., Juric D., Quinn D.I., Moreno V., Doger B., Mayer I.A., Boni V., Calvo E., Loi S., Lockhart A.C., Erinjeri J.P., Scaltriti M., Ulaner G.A., Patel J., Tang J., Beer H., Selcuklu S.D., Hanrahan A.J., Bouvier N., Melcer M., Murali R., Schram A.M., Smyth L.M., Jhaveri K., Li B.T., Driilon A., Harding J.J., Iyer G., Taylor B.S., Berger M.F., Cutler R.E., Xu F., Butaney M., Ebata K., Mattar M., Nassar A., Bohlke A., Park K., Razavi P., Reis-Filho J.S., Hudis C.A., Meric-Bernstam F., Baselga J., Solit D.B. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018; 554(7691): 189–94. doi: 10.1038/nature25475.
6. Modi S., Park H., Murthy R.K., Iwata H., Tamura K., Tsurutani J., Moreno-Aspitia A., Doi T., Sagara Y., Redfern C., Krop I.E., Lee C., Fujisaki Y., Sugihara M., Zhang L., Shahidi J., Takahashi S. Antitumor

- Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1887–96. doi: 10.1200/JCO.19.02318.
7. Schettini F., Blondeaux E., Molinelli C., Bas R., Kim H.J., Di Meglio A., Bernstein Molho R., Linn S.C., Pogoda K., Carrasco E., Punie K., Agostineto E., Lopetegui-Lia N., Phillips K.A., Toss A., Roussel-Jablonski C., Acheritogaray M., Ferrari A., Paluch-Shimon S., Fruscio R., Cui W., Wong S.M., Vernieri C., Dieci M.V., Matikas A., Rozenblit M., Villarreal-Garza C., De Marchis L., Puglisi F., Vasconcelos de Matos L., Mariño M., Teixeira L., Graffeo R., Rognone A., Chirco A., Antone N., Abdou Y., Marhold M., Božović-Spašević I., Cortés Salgado A., Carmisciano L., Bruzzone M., Curigliano G., Prat A., Lambertini M. Characterization of HER2-low breast cancer in young women with germline *BRCA1/2* pathogenic variants: Results of a large international retrospective cohort study. *Cancer*. 2024; 130(16): 2746–62. doi: 10.1002/cncr.35323.
8. Oh K.S., Nam A.R., Bang J.H., Jeong Y., Choo S.Y., Kim H.J., Lee S.I., Kim J.M., Yoon J., Kim T.Y., Oh D.Y. Immunomodulatory effects of trastuzumab deruxtecan through the cGAS-STING pathway in gastric cancer cells. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 518. doi: 10.1186/s12964-024-01893-3.
9. Hyman D.M., Piha-Paul S.A., Won H., Rodon J., Saura C., Shapiro G.I., Juric D., Quinn D.I., Moreno V., Doger B., Mayer I.A., Boni V., Calvo E., Loi S., Lockhart A.C., Erinjeri J.P., Scaltriti M., Ulaner G.A., Patel J., Tang J., Beer H., Selcuklu S.D., Hanrahan A.J., Bouvier N., Melcer M., Murali R., Schram A.M., Smyth L.M., Jhaveri K., Li B.T., Driilon A., Harding J.J., Iyer G., Taylor B.S., Berger M.F., Cutler R.E., Xu F., Butaney M., Ebata K., Mattar M., Nassar A., Bohlke A., Park K., Razavi P., Reis-Filho J.S., Hudis C.A., Meric-Bernstam F., Baselga J., Solit D.B. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018; 554(7691): 189–94. doi: 10.1038/nature25475.
10. Modi S., Park H., Murthy R.K., Iwata H., Tamura K., Tsurutani J., Moreno-Aspitia A., Doi T., Sagara Y., Redfern C., Krop I.E., Lee C., Fujisaki Y., Sugihara M., Zhang L., Shahidi J., Takahashi S. Antitumor Activity and

Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1887–96. doi: 10.1200/JCO.19.02318.

11. Mittendorf E.A., Lu B., Melisko M., Price Hiller J., Bondarenko I., Brunt A.M., Sergii G., Petrakova K., Peoples G.E. Efficacy and Safety Analysis of Nalpipimut-S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(14): 4248–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2867.

12. Liu J., Wu X., Lin L., Pan H., Wang Y., Li Y., Zhao Y., Wang Z. Bp-Bs, a Novel T-cell Engaging Bispecific Antibody with Biparatopic Her2 Binding, Has Potent Anti-tumor Activities. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 14: 66–73. doi: 10.1016/j.omto.2019.03.009.

13. Hudis C.A., Barlow W.E., Constantino J.P., Gray R.J., Pritchard K.I., Chapman J.A.W., Sparano J.A., Hunsberger S., Enos R.A., Gelber R.D., Zujewski J.A. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15): 2127–32. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.

14. Kang S., Kim S.B. HER2-Low Breast Cancer: Now and in the Future. *Cancer Res Treat*. 2024; 56(3): 700–720. doi: 10.4143/crt.2023.1138.

15. Mighetta F., Griguolo G., Bottosso M., Giarratano T., Lo Mele M., Fassan M., Cacciatore M., Genovesi E., De Bartolo D., Vernaci G., Amato O., Porra F., Conte P., Guarneri V., Dieci M.V. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8(1): 66. doi: 10.1038/s41523-022-00434-w.

16. Bo J., Yu B., Bi R., Xu X., Cheng Y., Tu X., Bai Q., Yang W., Shui R. Conversion of ER and HER2 Status After Neoadjuvant Therapy in Chinese Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2023; 23(4): 436–46. doi: 10.1016/j.clbc.2023.03.002.

17. Kang S., Lee S.H., Lee H.J., Jeong H., Jeong J.H., Kim J.E., Ahn J.H., Jung K.H., Gong G., Kim H.H., Lee S., Lee J., Kim S.B. Prognostic implications of HER2 changes after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-zero and HER2-low breast cancer. *Eur J Cancer*. 2023; 191: 112956. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112956.

18. Ma Y., Zhu M., Zhang J., Lv M., Chen X., Liu Z. Prognostic Value of the Evolution of HER2-Low Expression after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2023; 55(4): 1210–21. doi: 10.4143/crt.2022.1633.

19. Almstedt K., Krauthausen L., Kappenberg F., Wagner D.C., Heimes A.S., Battista M.J., Anic K., Krajnak S., Lebrecht A., Schwab R., Brenner W., Weikel W., Rahnenführer J., Hengstler J.G., Roth W., Hasenburger A., Stewen K., Schmidt M. Discordance of HER2-Low between Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(5): 1413. doi: 10.3390/cancers15051413.

20. Bergeron A., Bertaut A., Beltjens F., Charon-Barra C., Amet A., Jankowski C., Desmoulin L., Ladoire S., Arnould L. Anticipating changes in the HER2 status of breast tumours with disease progression-towards better treatment decisions in the new era of HER2-low breast cancers. *Br J Cancer*. 2023; 129(1): 122–34. doi: 10.1038/s41416-023-02287-x.

21. Tarantino P., Gandini S., Nicolò E., Trillo P., Giugliano F., Zagami P., Vivianet G., Bellerba F., Trapani D., Marra A., Esposito A., Criscitelli C., Viale G., Curigliano G. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022; 163: 35–43. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.022.

22. Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sohn J., Vidal M., Tokunaga E., Tsurutani J., Ueno N.T., Prat A., Chae Y.S., Lee K.S., Niikura N., Park Y.H., Xu B., Wang X., Gil-Gil M., Li W., Pierga J.Y., Im S.A., Moore H.C.F., Rugo H.S., Yerushalmi R., Zagouri F., Gombos A., Kim S.B., Liu Q., Luo T., Saura C., Schmid P., Sun T., Gambhire D., Yung L., Wang Y., Singh J., Vitazka P., Meinhardt G., Harbeck N., Cameron D.A. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(1): 9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.

23. Roy A.M., Kumarasamy V.M., Dhakal A., O'Regan R., Gandhi S. A review of treatment options in HER2-low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm. *Cancer*. 2023; 129(18): 2773–88. doi: 10.1002/cncr.34904.

Поступила/Received 13.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 07.08.2025

Принята к публикации/Accepted 03.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стукань Анастасия Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; онколог, Клиника «Евроонко» (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0002-0698-7710.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и трансляционной медицине, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Богдан Александр Петрович, кандидат медицинских наук, директор Института непрерывного образования; доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0002-1786-6906.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9773-3759. Author ID (Scopus): 8562948700. ORCID: 0000-0002-4305-6691.

Кудрина Виктория Валериевна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0002-0006-3306.

Бодня Вадим Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; торакальный хирург, ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия).

Порханов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия).

Довлатбекян Араксия Альбертовна, онколог, ЦАОП ГБУЗ НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0009-0004-1282-0425.

Чагиев Магомед Ахметович, ассистент кафедры нормальной анатомии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0009-0002-5890-3467.

Наниз Аскер Ахмедович, онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0009-0004-3346-6373.

ВКЛАД АВТОРОВ

Стукань Анастасия Игоревна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Вторушин Сергей Владимирович: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Богдан Александр Петрович: дизайн исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Семиглазова Татьяна Юрьевна: идея публикации, дизайн исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кудрина Виктория Валериевна: интерпретация данных написание текста статьи.

Бодня Вадим Николаевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Порханов Владимир Алексеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Довлатбеян Араксия Альбертовна: сбор данных.

Чагиев Магомед Ахметович: сбор данных.

Наниз Аскер Ахмедович: сбор данных

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 25 от 24.11.22.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia I. Stukan, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai; Oncologist, Euroonko Clinic (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0002-0698-7710.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Translational Medicine, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Alexander P. Bogdan, MD, PhD, Director, Institute of Continuing Education; Associate Professor, Department of Cardiosurgery and Cardiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0002-1786-6906.

Tatyana Yu. Semiglazova, MD, DSc, Head of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation; Professor, Department of Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 8562948700. ORCID: 0000-0002-4305-6691.

Victoria V. Kudrina, MD, Postgraduate, Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0002-0006-3306.

Vadim N. Bodnya, MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Thoracic Surgeon, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia).

Vladimir A. Porkhanov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia).

Araksiya A. Dovlatbekyan, MD, Oncologist, Center for Outpatient Oncology Care – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia). ORCID: 0009-0004-1282-0425.

Magomed A. Chagiev, Assistant, Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnodar, Russia). ORCID: 0009-0002-5890-3467.

Asker A. Naniz, MD, Oncologist, Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai (Krasnodar, Russia).
ORCID: 0009-0004-3346-6373.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anastasia I. Stukan: study conception and design, data interpretation, writing of the manuscript.

Sergey V. Vtorushin: study conception and design, data interpretation, writing of the manuscript.

Alexander P. Bogdan: study design, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

Tatyana Yu. Semiglazova: study conception and design, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

Victoria V. Kudrina: data interpretation, writing of the manuscript.

Vadim N. Bodnya: analysis of the research, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

Vladimir A. Porkhanov: analysis of the research, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

Araksiya A. Dovlatbekyan: data collection.

Magomed A. Chagiev: data collection.

Asker A. Naniz: data collection.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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 N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 25 dated November 24, 2022.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: *Вервекин И.В., Захаренко А.А.* Непосредственные результаты применения неоадьювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX у больных резектабельным раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 43–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-43-53

For citation: *Vervekin I.V., Zakharenko A.A.* Immediate results of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFIRINOX regimen in patients with resectable pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 43–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-43-53

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ mFOLFIRINOX У БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Вервекин, А.А. Захаренко

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

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы. **Материал и методы.** С 2020 г. по настоящее время в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводится проспективное исследование II фазы, в котором изучается эффективность НАХТ по схеме mFOLFIRINOX с последующей радикальной операцией при резектабельном РПЖ по сравнению с радикальной операцией на первом этапе. В статье представлен предварительный анализ непосредственных результатов лечения. На сентябрь 2024 г. в исследование было включено 80 пациентов (группа стандартного лечения – n=41, группа НАХТ – n=39). В группе стандартного лечения проводилась радикальная операция с адьювантной полихимиотерапией (АПХТ) по схеме mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м², внутривенно 120 мин; иринотекан 150 мг/м², внутривенно 90 мин; кальция фолинат 400 мг/м², внутривенно 120 мин; 5-фторурацил 2 400 мг/м², внутривенная инфузия в течение 46 ч, каждые 2 нед) в объеме 12 циклов, в группе экспериментального лечения первым этапом выполнялась верификация опухоли (тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии с последующим цитологическим исследованием или чрескожная трепанационная биопсия), после которой проводилось 6 циклов НАХТ по схеме mFOLFIRINOX, радикальная операция с АПХТ по схеме mFOLFIRINOX в объеме 6 циклов. В рамках данной статьи оценивались непосредственные хирургические результаты лечения, осложнения и летальность. **Результаты.** Выявлено значимое превосходство группы НАХТ над группой стандартного лечения по показателям: частота резекций воротной и/или верхней брыжеечной вены – 10,2 vs 21,9 % (ОР 0,44, 95 % ДИ [0,149–1,329] p=0,04), R0-резекция – 88,5 vs 73,2 % (ОР 0,6, 95 % ДИ [0,118–0,909], p=0,03), наличие лимфоваскулярной инвазии – 52,6 vs 14,8 % (ОР 0,28, 95 % ДИ [0,108–0,730] p=0,05), микроваскулярной инвазии – 55,2 vs 11,1 % (ОР 0,26, 95 % ДИ [0,1–0,669] p=0,01), перинеуральной инвазии – 65,7 vs 37 % (ОР 0,56, 95 % ДИ [0,327–0,969] p=0,01), частота отрицательного статуса лимфоузлов (pN0) – 73,1 vs 41,5 % (ОР 0,61, 95 % ДИ [0,331–0,969] p=0,009). **Заключение.** Неоадьювантная химиотерапия – перспективный и безопасный метод, способный улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с резектабельным РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, неоадьювантная химиотерапия, резектабельность, R0-резекция, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

IMMEDIATE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH mFOLFIRINOX REGIMEN IN PATIENTS WITH RESECTABLE PANCREATIC CANCER

I.V. Vervekin, A.A. Zakharenko

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia
6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The aim of the study was to evaluate of the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (nCT) with mFOLFIRINOX regimen for treating patients with resectable pancreatic cancer. **Material and Methods.** Since 2020, a prospective phase II clinical trial that tests the effectiveness of mFOLFIRINOX chemotherapy followed by radical surgery compared to surgery followed by chemotherapy has been conducted at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for patients with resectable pancreatic cancer. A preliminary analysis of the immediate treatment outcomes has been presented. As of September 2024, 80 patients were included in the study (standard treatment group: n=41, nCT group: n=39). Patients in the standard treatment group underwent radical surgery followed by mFOLFIRINOX aCT (oxaliplatin 85 mg/m² IV for 120 min, irinotecan 150 mg/m² IV for 90 min, calcium folinate 400 mg/m² IV for 120 min, 5-fluorouracil 2400 mg/m² IV infusion for 46 hours every 2 weeks) for 12 cycles; patients in the experimental treatment group underwent tumor verification at the first stage (endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy with subsequent cytological examination or percutaneous biopsy), after which 6 cycles of mFOLFIRINOX nCT and radical surgery followed by mFOLFIRINOX aCT were performed for 6 cycles. The immediate surgical outcomes, complications and mortality rates were assessed. **Results.** A statistically significant superiority of the nCT group over the standard treatment group was revealed in the following indicators: frequency of portal and/or superior mesenteric vein resections – 10.2 vs 21.9 % (OR 0.44, 95 % CI [0.149–1.329] p=0.04), R0 resections – 88.5 vs 73.2 % (OR 0.6, 95 % CI [0.118–0.909], p=0.03), lymphovascular invasion – 52.6 vs 14.8 % (OR 0.28, 95 % CI [0.108–0.730] p=0.05), microvascular invasion – 55.2 vs 11.1 % (OR 0.26, 95 % CI [0.1–0.669] p=0.01), perineural invasion – 65.7 vs 37 % (OR 0.56, 95 % CI [0.327–0.969] p=0.01), frequency of negative lymph node status (pN0) – 73.1 vs 41.5 % (OR 0.61, 95 % CI [0.331–0.969] p=0.009). **Conclusion.** nCT is a promising and safe method that can improve immediate treatment outcomes in patients with resectable pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, neoadjuvant chemotherapy, resectability, R0-resection, surgical treatment, postoperative complications.

Введение

Протоковый рак поджелудочной железы (РПЖ) – агрессивная злокачественная опухоль со стремительным течением болезни [1]. Заболеваемость РПЖ неуклонно растет, несмотря на успехи в диагностике и доступности медицинской помощи. По данным GLOBOCAN, количество случаев РПЖ возросло с 458 918 в 2018 г. до 495 773 в 2020 г. [2]. Несмотря на значительный прогресс в хирургическом и лекарственном лечении, прогноз для пациентов с РПЖ остается негативным. В США 5-летняя выживаемость составляет 10 %, 80–85 % пациентов на момент диагностики имеют либо неоперабельную, либо метастатическую опухоль [3]. Даже для небольшой подгруппы пациентов, у которых диагностирована резектабельная опухоль, прогноз остается неблагоприятным: только 20 % больных переживают 5-летний рубеж после операции. На данный момент оценка резектабельности (согласно рекомендациям NCCN, МЗ РФ, ESMO) основывается на рентгенологических критериях MD Anderson [4]. Согласно этим критериям, резектабельной является опухоль, у которой

имеются следующие взаимоотношения с сосудами: верхняя брыжеечная артерия – не вовлечена, имеется нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией, чревный ствол, общая/собственная печеночная артерии – не вовлечены, воротная/верхняя брыжеечная вены. Стандартом лечения резектабельного заболевания является радикальная резекция и адъювантная химиотерапия (АХТ) в течение 6 мес. В исследовании ESPAC-4 показано, что АХТ по схеме гемцитабин + капецитабин улучшает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) до 28,8 % в сравнении с гемцитабином в монотерапии [4]. В исследовании PRODIGE24 продемонстрировано увеличение 5-летней ОВ до 43,2 % у пациентов, получавших АХТ по схеме mFOLFIRINOX [5].

Достижения в хирургическом и лекарственном лечении привели к затяжной дискуссии по поводу оптимального метода лечения резектабельного РПЖ. «Ахиллесовой пятой» оперативного лечения РПЖ является развитие отдаленных метастазов после удаления первичной опухоли. Все больше авторов поддерживают гипотезу о том, что метастатическое распространение происходит на ранних

стадиях канцерогенеза РПЖ, а диссеминированные опухолевые клетки, скорее всего, присутствуют в отдаленных органах на момент постановки диагноза [6]. Дальнейший рост диссеминированных опухолевых клеток приводит к появлению клинически детектируемых метастазов и является основным фактором смертности, связанной с РПЖ.

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) активно применяется при ряде других солидных опухолей для снижения локальной стадии и лечения клинически не обнаруживаемых микрометастазов [7–9]. Одним из преимуществ НАХТ является большая вероятность завершения полного предусмотренного объема терапии в условиях неoadъювантного лечения по сравнению с адъювантными режимами химиотерапии. Это особенно актуально при раке поджелудочной железы, учитывая, что при этом заболевании частота завершения адъювантного лечения в полном объеме составляет не более 60 % [10]. С другой стороны, принимая во внимание, что рак поджелудочной железы является системным заболеванием даже на ранних стадиях, НАХТ может рассматриваться как метод отбора пациентов с более агрессивным типом течения болезни, у которых локальное (хирургическое) лечение будет неэффективным [11]. По данным ранее проведенных исследований, НАХТ у пациентов с резектабельным РПЖ достоверно позволяет улучшить непосредственные хирургические результаты, а именно: увеличить частоту R0-резекций, pN0-статуса лимфатических узлов, снизить частоту перинеуральной, лимфоваскулярной инвазии, резекции воротной/верхней брыжеечной вены, без увеличения количества осложнений, длительности операции и кровопотери по сравнению с группой хирургического лечения «up-front». Однако влияние НАХТ на показатели выживаемости остается неясным, имеющиеся данные клинических исследований являются неоднозначными [12]. Кроме того, во всех ранее проведенных исследованиях различается как конкретный тип неoadъювантного лечения (химиотерапия/химиолучевая терапия – PREOPANC, Casadei, Jang) [13–15], так и смешиваются 2 различные прогностические группы (резектабельный и погранично-резектабельный РПЖ), не говоря уже о различиях в используемых режимах неoadъювантной химиотерапии (NEONAX – Gem+NabP, S1 – Prep-02/JSAP-05, капецитабин – ESPAC-5, PEXG – PACT-15, mFOLFIRINOX/ FOLFIRINOX – NORPACT-1, ESPAC-5) [16–19]. Таким образом, вопрос об эффективности НАХТ по схеме mFOLFIRINOX у больных резектабельным РПЖ по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения неoadъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в лечении резектабельного рака поджелудочной железы.

Материал и методы

С 2020 г. по настоящее время в ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова проводится проспективное исследование II фазы, в котором изучается эффективность НАХТ по схеме mFOLFIRINOX с последующей радикальной операцией у пациентов с резектабельным РПЖ в сравнении с радикальной операцией на первом этапе. Критерии включения: наличие резектабельной опухоли поджелудочной железы (сT1–3N0–2M0), подтвержденное данными инструментальных исследований (МСКТ органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза, выполненная в срок не более 21 дня на момент рандомизации), морфологическая верификация для рандомизации не является необходимой, отсутствие противопоказаний к запланированной терапии (тяжелая соматическая патология, urgentные осложнения первичной опухоли); адекватная функция основных органов и систем.

При наличии критериев включения больные рандомизировались в одну из групп в отношении 1:1, при отсутствии противопоказаний пациенты получали предписанное согласно группе рандомизации лечение, при наличии механической желтухи выполнялось дренирование желчных протоков (наружное дренирование или эндоскопическое стентирование – на усмотрение врача). После купирования осложнений и при отсутствии противопоказаний к радикальному хирургическому лечению или химиотерапии – пациентам выполнялось лечение согласно их группе рандомизации.

Пациентам группы стандартного лечения проводилась радикальная операция с последующей АХТ mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м², внутривенно 120 мин; иринотекан 150 мг/м², внутривенно 90 мин; кальция фолиат 400 мг/м², внутривенно 120 мин; 5-фторурацил 2 400 мг/м², внутривенная инфузия в течение 46 ч, каждые 2 нед) в объеме 12 циклов. Пациентам группы экспериментального лечения первым этапом выполнялась верификация опухоли (тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонаграфии с последующим цитологическим исследованием или чрескожная трепанационная биопсия), после которой проводилось 6 циклов НАХТ по схеме mFOLFIRINOX, радикальное хирургическое лечение с последующей АХТ по схеме mFOLFIRINOX в объеме 6 циклов.

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы SPSS Statistics v. 17.0. Оценка нормальности распределения проводилась с применением теста Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью

медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В статье представлен предварительный анализ непосредственных результатов лечения, на сентябрь 2024 г. в исследование включено 80 пациентов (группа стандартного лечения – $n=41$, группа НАХТ – $n=39$). При анализе клинικο-демографических показателей (табл. 1) не обнаружено значимых различий по большинству показателей. Статистически значимые, но клинически не значимые различия обнаружены по сле-

дующим показателям: медиана возраста в группе стандартного лечения составила 64 года (IQR – 61–72) vs 62 лет (IQR – 53–66) в группе НАХТ ($p=0,001$), медиана ИМТ в группе стандартного лечения – 25,2 кг/м² (IQR – 23,3–28,5) vs 24,1 кг/м² (IQR – 20,4–26,2) в группе НАХТ ($p=0,011$). Статистически и клинически значимые различия между группами обнаружены в следующих характеристиках: медиана максимального размера опухоли в группе стандартного лечения составила 3,2 см (IQR – 2,5–3,7) vs 3,8 см (IQR – 3,0–4,4) в группе НАХТ ($p=0,001$). Кроме того, сТ3 и сN+ опухоли чаще встречались в группе НАХТ по сравнению с группой стандартного лечения: для сТ3 – 19 (48,7 %) vs 9 (21,9 %) ($p=0,001$), для сN+ – 17 (43,6 %) vs 9 (21,9 %) ($p=0,01$) соответственно.

При анализе периоперационных результатов лечения обнаружены статистически и клинически значимые различия в частоте радикальных хирургических резекций и сроке начала АПХТ (табл. 2). Резектабельность в группе стандартного хирургического лечения составила 92,7 vs 68,4 % в группе НАХТ (ОР 4,2, 95 % ДИ [1,283–13,778], $p=0,01$) (рис. 1), в группе стандартного лечения пациенты позже начинали АПХТ по сравнению с группой НАХТ, медиана времени начала составила 7 нед (IQR – 5–9) vs 5 нед (IQR – 4–6) ($p=0,044$).

При оценке непосредственных хирургических результатов лечения (табл. 3) обнаружено значи-

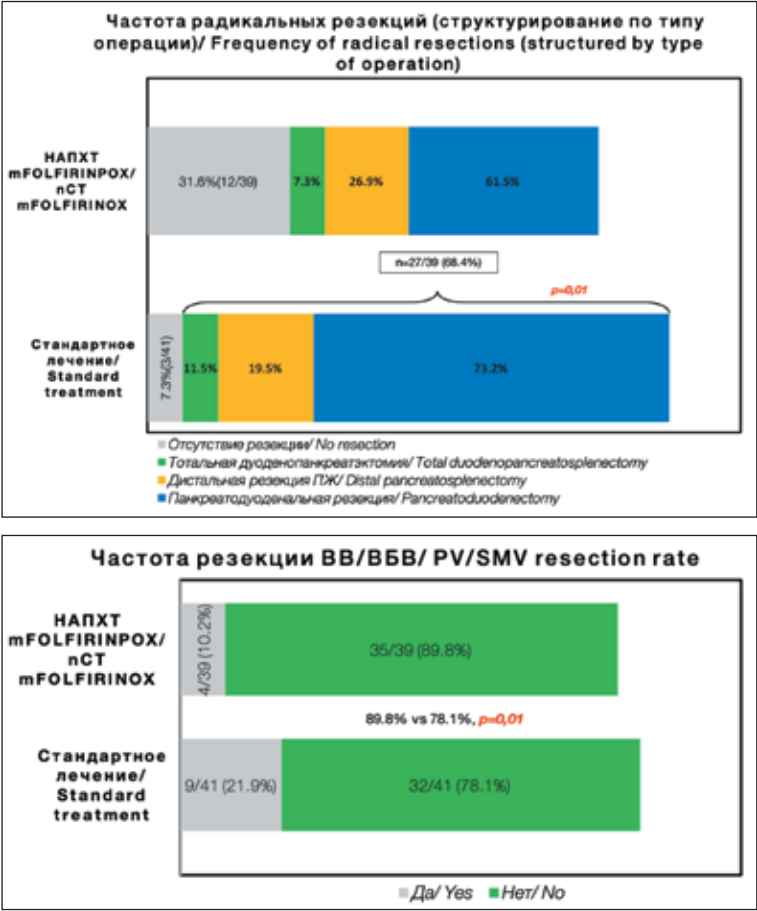


Рис. 1. Частота радикальных резекций.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Frequency of radical resections.
Note: created by the authors

Рис. 2. Частота резекции воротной и/или
верхней брыжеечной вены.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Frequency of portal and/or superior mesenteric vein resection. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Клинико-демографические характеристики пациентов
Clinical and demographic characteristics of patients

Параметры/Parameteres	Стандартное лечение/ Standard treatment (n=41)	НАХТ/ nCT (n=39)	p-value
Пол/Gender			
Муж/Male	18 (43,9 %)	16 (41 %)	0,82
Жен/Female	46 (56,1 %)	23 (59 %)	
Возраст (лет), медиана (IQR)/Age (years), median (IQR)	64 (61–72)	62 (53–66)	0,001
Функциональный статус ECOG/Functional status ECOG			
0	29 (70,7 %)	28 (71,8 %)	0,46
1	12 (29,3 %)	11 (28,2 %)	
ИМТ (кг/м ²), медиана (IQR)/BMI (kg/m ²), median (IQR)	25,2 (23,3–28,5)	24,1 (20,4–26,2)	0,011
Степень отклонения массы тела/Degree of deviation of body weight			
<18,5 кг/м ² /kg/m ²	1 (2,4 %)	4 (10,3 %)	0,053
18,5–25 кг/м ² /kg/m ²	18 (43,9 %)	22 (56,4 %)	
25–30 кг/м ² /kg/m ²	17 (41,5 %)	11 (28,2 %)	
>30 кг/м ² /kg/m ²	5 (12,2 %)	2 (5,1 %)	
Макс размер опухоли (см), медиана (IQR)/ Max tumor size (cm), median (IQR)	3,2 (2,5–3,7)	3,8 (3,0–4,4)	0,001
Локализация опухоли/Tumor localization			
Головка/Head	32 (78 %)	29 (74,4 %)	0,46
Тело/Body	4 (9,7 %)	6 (15,4 %)	
Хвост/Tail	5 (12,2 %)	4 (10,3 %)	
Критерий cT/cT criterion			
cT1	5 (12,2 %)	0 (0,0 %)	0,001
cT2	27 (65,9 %)	20 (51,3 %)	
cT3	9 (21,9 %)	19 (48,7 %)	
Критерий cN/cN criterion			
cN0	32 (78,1 %)	22 (56,4 %)	0,01
cN+	9 (21,9 %)	17 (43,6 %)	
СА 19–9 крови (ЕД/мл), median (IQR)/ CA19–9 (U/ml), median (IQR)	74,2 (12,75–424,6)	213,8 (30,6–609,1)	0,081
СА 19–9 крови/CA 19–9 blood level			
0–37 ЕД/мл/U/ml	15 (36,6 %)	12 (30,8 %)	0,241
37–400 ЕД/мл/U/ml	15 (36,6 %)	11 (28,2 %)	
>400 ЕД/мл/U/ml	21 (26,8 %)	16 (41 %)	
Рентгенологический ответ RECIST/RECIST radiographic response			
PD	NA	14 (36,8 %)	
SD	NA	13 (34,2 %)	
PR	NA	11 (28,9 %)	

Примечания: ECOG – шкала оценки функционального статуса Eastern Cooperative Oncology Group; IQR – interquartile range (25–75 %) – межквартильный размах; median – медиана; NA – не оценивалось; PD – прогрессирование заболевания; SD – стабилизация заболевания; PR – частичный ответ; таблица составлена авторами.

Notes: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale; IQR – interquartile range (25–75 %); NA – not assessed; PD – progressive disease; SD – stable disease; PR – partial response; created by the authors.

мое превосходство группы НАХТ над группой стандартного лечения по следующим показателям: частота резекций воротной и/или верхней брыжечной вены (ВВ/ВБВ), частота R0-резекций, pN0-статуса лимфоузлов, частота лимфоваскулярной, микроваскулярной, периневральной инвазии, распространенность мутации в генах *BRCA1/2*, частота метастатического поражения печени. Пациентам группы НАХТ чаще выполнялась R0-резекция по сравнению с группой стандартного лечения – 88,5

vs 73,2 % (ОР 0,6, 95 % ДИ [0,118–0,909], p=0,03) (рис. 3), а также у пациентов группы НАХТ реже встречалась периневральная, лимфоваскулярная и микроваскулярная инвазия: 65,7 vs 37 % (ОР 0,56, 95 % ДИ [0,327–0,969] p=0,01); 52,6 vs 14,8 % (ОР 0,28, 95 % ДИ [0,108–0,730] p=0,05); 55,2 vs 11,1 % (ОР 0,26, 95 % ДИ [0,1–0,669] p=0,01) (рис. 5–7). Частота резекции ВВ/ВБВ составляла 10,2 vs 21,9 % (ОР 0,44, 95 % ДИ [0,149–1,329] p=0,04) (рис. 2). Частота отрицательного статуса лимфоузлов (pN0)

Таблица 2/Table 2

Периоперационные характеристики пациентов
 Perioperative characteristics of patients

Параметры/Parameters	Стандартное лечение/ Standard treatment (n=41)	НАХТ/ nCT(n=39)	p-value
Радикальная операция/Radical resection			
Да/Yes	38 (92,7 %)	27 (68,4 %)	0,01
Нет/No	3 (7,3 %)	12 (31,6 %)	
Тип операции/Operation type			
ПДР/Pancreatoduodenectomy	30 (73,2 %)	17 (61,5 %)	0,58
ДРПЖ/Distal pancreateosplenectomy	8 (19,5 %)	7 (26,9 %)	
ТПЭ/Total duodenopancreateosplenectomy	3 (7,3 %)	3 (11,5 %)	
Резекция ВВ/ВБВ/PV/SMV resection	9 (21,9 %)	4 (10,2 %)	0,047
Продолжительность операции (мин), медиана (IQR)/ Duration of surgery (min), median (IQR)/	370 (290–470)	408 (340–465)	0,09
Объем кровопотери (мл), медиана (IQR)/ Blood loss volume (ml), median (IQR)	300 (200–500)	400 (200–500)	0,057
Послеоперационный койко-день, медиана (IQR)/ Postoperative days, median (IQR)	18 (12–24,3)	14,5 (9,5–28,7)	0,31
ПОПФ/POPF			
Отсутствие/No	22 (53,6 %)	19 (73,1 %)	0,218
ПОПФ–В/POPF–В	15 (36,6 %)	6 (23,1 %)	
ПОПФ–С/POPF–С	4 (9,7 %)	1 (3,8 %)	
Осложнения (Clavien–Dindo)/Complications (Clavien–Dindo)			
Всего/Total	22 (53,5 %)	10 (38,5 %)	0,128
3 степень/3 grade	11 (26,8 %)	4 (15,4 %)	
4 степень/4 grad	9 (21,9 %)	2 (7,7 %)	
5 степень/5 grade	2 (4,8 %)	4 (15,4 %)	
Получили АПХТ/Received aCT	27 (65,8 %)	18 (66,7 %)	0,034
Время до начала АПХТ (нед), медиана (IQR)/ Time to initiation of aCT (weeks), median (IQR)	7 (5–9)	5 (4–6)	0,044
30-дневная летальность/30-day mortality	3 (7,3 %)	4 (13,3 %)	0,341
90-дневная летальность/90-day mortality	5 (7,3 %)	5 (12,8 %)	0,254

Примечания: ПДР – панкреатодуоденальная резекция; ДРПЖ – дистальная резекция поджелудочной железы; ТПЭ – тотальная панкреатэктомия; ВВ – воротная вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ПОПФ – послеоперационная панкреатическая фистула; АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; IQR – interquartile range (25–75 %) – межквартильный размах; median – медиана; таблица составлена авторами.

Notes: PV – portal vein; SMV – superior mesenteric vein; POPF – postoperative pancreatic fistula; aCT – adjuvant polychemotherapy; IQR – interquartile range (25–75 %); created by the authors.

также была выше в группе НАХТ – 73,1 vs 41,5 % (ОР 0,61, 95 % ДИ [0,331–0,969] p=0,009) (рис. 4). При анализе выраженности и структуры метастазирования выявлена большая частота отдаленных метастазов в печень у больных из группы стандартного лечения РПЖ – 63,1 vs 43,3 % (ОР 0,57, [0,341–0,951] p=0,043).

Обсуждение

Согласно рекомендациям NCCN, текущим стандартом лечения резектабельного РПЖ являются радикальная операция на первом этапе лечения с последующей адъювантной химиотерапией [20]. Многочисленные проспективные клинические испытания продемонстрировали улучшение ОВ при таком подходе по сравнению с радикальной операцией. К сожалению, результаты такого лечения

остаются неудовлетворительными, прежде всего, из-за раннего прогрессирования с поражением печени [21]. Хотя АПХТ проводится для профилактики рецидива, показатели выживаемости могут оставаться низкими из-за неназначения адъювантной химиотерапии при возникновении послеоперационных осложнений. Согласно Национальной базе данных США по раку, до 58 % пациентов, которым выполняется резекция поджелудочной железы по поводу РПЖ, не получают адъювантную химиотерапию [22]. Поэтому оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии при резектабельном РПЖ стала актуальным направлением исследований для улучшения результатов лечения.

В представляемое исследование на момент сентября 2024 г. включено 80 пациентов (группа

Таблица 3/Table 3

Непосредственные анализы хирургического лечения

Immediate results of surgical treatment

Параметры/Parameteres	Стандартное лечение/ Standard treatment (n=41)	НАХТ/ nCT(n=39)	p-value
Статус края резекции/Resection margin status			
R0	30 (73,2 %)	23 (88,5 %)	0,03
Критерий pT/pT criterion			
pT0	0 (0,0 %)	1 (3,7 %)	0,09
pT1	3 (7,3 %)	5 (18,5 %)	
pT2	18 (43,9 %)	11 (40,7 %)	
pT3	20 (48,8 %)	10 (37,0 %)	
Критерий pN/pN criterion			
pN0	16 (41,5 %)	20 (73,1 %)	0,009
pN1	15 (39,0 %)	7 (26,9 %)	
pN2	7 (19,5 %)	0 (0,0 %)	
Критерий pM/pM criterion			
pM0	39 (95,1 %)	27 (100,0 %)	0,53
pM1	2 (4,9 %)	0 (0,0 %)	
Степень дифференцировки (G)/Degree of differentiation (G)			
G1	2 (5,2 %)	2 (5,1 %)	0,47
G2	19 (50,0 %)	15 (35,9 %)	
G3	15 (39,4 %)	19 (48,7 %)	
G4	2 (5,2 %)	4 (10,3 %)	
Перинеуральная инвазия/Perineural invasion	25 (65,7 %)	10 (37,0 %)	0,01
Лимфоваскулярная инвазия/Lymphovascular invasion	20 (52,6 %)	4 (14,8 %)	0,05
Микроваскулярная инвазия/Microvascular invasion	21 (55,2 %)	3 (11,1 %)	0,01
Мутации (KRAS/BRCA $\frac{1}{2}$)/Mutations (KRAS/BRCA $\frac{1}{2}$)			
BRCA $\frac{1}{2}$	2 (5,2 %)	3 (11,5 %)	0,021
KRAS	36 (94,8 %)	6 (88,5 %)	
Локализация рецидива/Localization of relapse			
Печень/Liver	24 (63,1 %)	13 (43,3 %)	0,042
Брюшина/Peritoneum	8 (21,7 %)	6 (20,0 %)	0,54
Локальный/Local	4 (10,5 %)	4 (13,3 %)	0,043
Лимфоузлы/Lymph nodes	9 (23,7 %)	2 (6,7 %)	0,72
Легкие/Lungs	4 (10,4 %)	3 (10,0 %)	0,65
Головной мозг/Brain	0 (0,0 %)	1 (3,2 %)	0,33

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

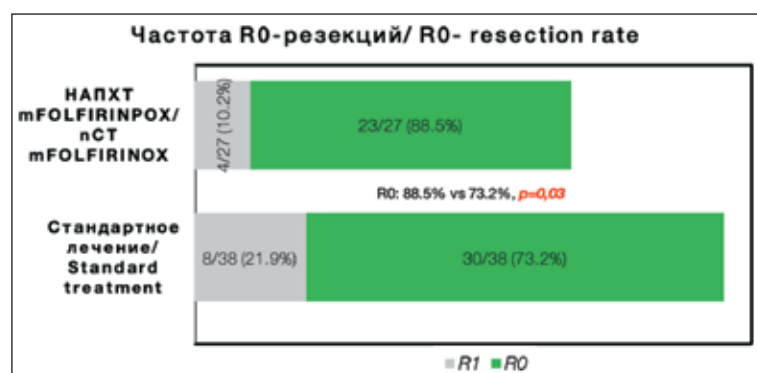


Рис. 3. Частота R0-резекций.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Frequency of R0-resection.
Note: created by the authors

стандартного лечения – n=41, группа НАХТ – n=39). При анализе непосредственных результатов выявлено статистически значимое превосходство группы НАХТ над группой стандартного лечения

по непосредственным хирургическим результатам (частота R0-резекций, частота резекций воротной вены, наличие перинеуральной, лимфоваскулярной, микрососудистой инвазии, частота

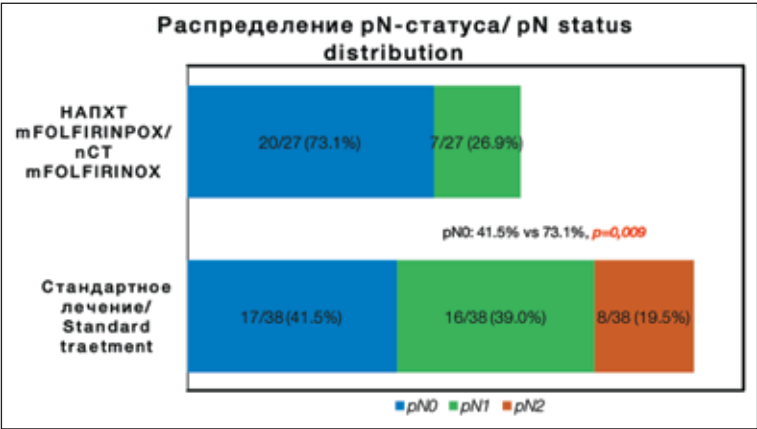


Рис. 4. Распределение pN-статуса.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Distribution of pN status.
Note: created by the authors

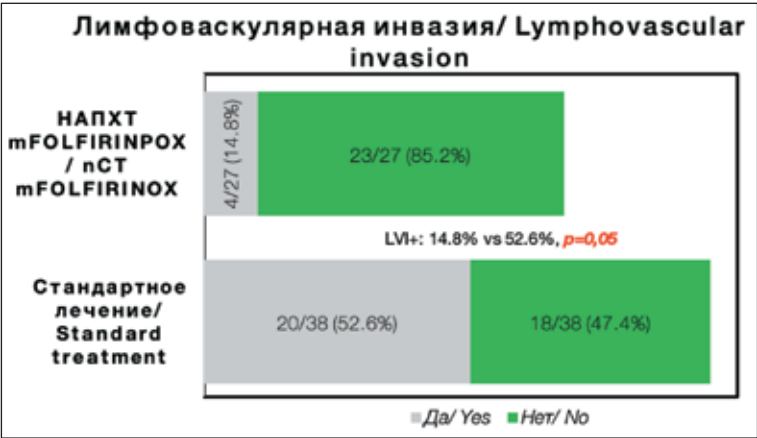


Рис. 5. Частота лимфоваскулярной инвазии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Frequency of lymphovascular invasion.
Note: created by the authors

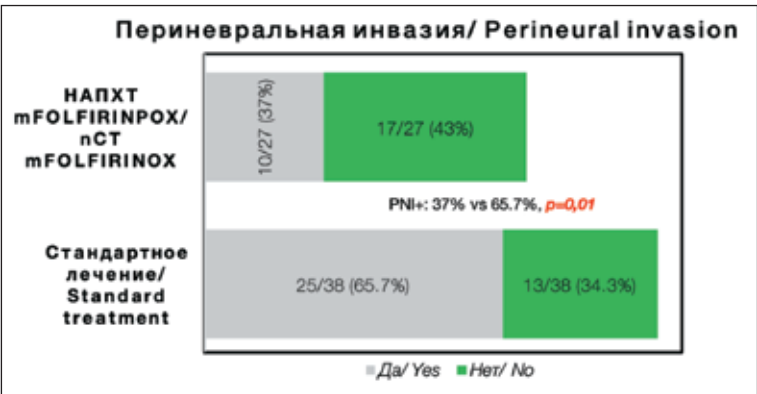


Рис. 6. Частота периневральной инвазии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Frequency of perineural invasion.
Note: created by the authors



Рис. 7. Частота микрососудистой инвазии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Frequency of microvascular invasion.
Note: created by the authors

pN0-статуса регионарных лимфоузлов). Стоит отметить, что группы были сбалансированы по большинству показателей, за исключением более частой встречаемости cT2–3 и cN+ в группе НАХТ. Разница в уровне СА 19–9 между группами оказалась статистически не значимой как при сравнении медианы СА 19–9 в группе стандартного лечения – 74,2 (ИКР=12,75–424,6) с группой НАХТ – 213,8 (ИКР=30,6–609,1) $p=0,081$, так и при сравнении групп по уровню СА 19–9 ($p=0,241$). Значимые различия обнаружены в распределении пациентов по группам в зависимости от стадии cT, необходимо отметить, что критерий cT не меняет тактику лечения, поскольку, согласно существующим клиническим рекомендациям, пациенты с резектабельным РПЖ будут получать одинаковое лечение вне зависимости от значения cT(1–3). С учетом продолжающегося набора пациентов в исследование мы ожидаем, что с увеличением выборки данная неравномерность исчезнет, в противном случае будут использованы дополнительные статистические методы для оценки вклада данной неоднородности между группами на исход (подгрупповой анализ, ковариационная корректировка).

Пациенты сравниваемых групп не различались по типу выполняемой операции, средней продолжительности операции, срокам послеоперационной госпитализации (койко-день), объему интраоперационной кровопотери. Общая частота осложнений, показатели 30- и 90-дневной летальности также не различались между группами. В группе НАХТ 12 (31,6 %) пациентов не получили радикального хирургического лечения (10 – по причине прогрессирования на фоне лечения, 2 – по причине токсичности и смены схемы лекарственного лечения). В группе стандартного лечения 3 (7,3 %) пациента также не получили радикального хирургического лечения, поскольку при интраоперационной ревизии выявлены метастазы в печень.

Несмотря на отсутствие различий в частоте осложнений и полной реализации запланированного адъювантного лечения, получены значимые различия в медиане времени до получения АПХТ – 7 нед (IQR – 5–9) против 5 нед (IQR – 4–6) ($p=0,044$) в группах НАХТ и стандартного лечения соответственно. По мнению авторского коллектива, оригинальность полученных данных состоит в том, что в данном исследовании проведена оценка эффективности именно режима mFOLFIRINOX в сравнении со стандартной тактикой лечения, с операцией на первом этапе исключительно у пациентов с резектабельным РПЖ. Стоит отметить, что на данный момент опубликованы определенные результаты международных клинических исследований, оценивающих эффективность неоадъювантной химиотерапии как таковой, однако все они имеют особенности дизайна, не позволяющие экстраполировать полученные данные

в реальную клиническую практику (используются режимы химиотерапии, отсутствующие в данное время в клинических рекомендациях, оценивается эффективность НАХТ в смешанных группах – резектабельный + погранично-резектабельный рак, имеются значительные отклонения от протокола исследования). Однако, несмотря на различия в дизайне, в нашем исследовании продемонстрированы сопоставимые (а по некоторым показателям – превосходящие) непосредственные результаты НАХТ. Так, в исследовании NORPACT-1 частота резекции ВВ/БВВ составила 14 vs 29 % ($p=0,0034$), частота pN0-статуса лимфоузлов – 29 vs 14 % ($p<0,0001$), частота R0-резекций – 56 vs 39 % в группах НАХТ и стандартного лечения соответственно [19]. В исследовании SWOG сообщается, что в группе НАХТ (FOLFIRINOX/GemNab-P) частота R0-резекций составила 85 %, pN0-статус лимфоузлов – 42 %, частота резекций ВВ/БВВ – 71 % [23]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании NEONAX (неоадъювантная химиотерапия GemNab-P против стандартного лечения), в котором частота R0-резекций составила 87,8 и 67,4 %, pN0 – 33,3 и 29,5 % [18]. В исследованиях, посвященных адъювантной химиотерапии, статус края резекции и pN коррелировали с ОБ [4, 5]. Таким образом, улучшение показателей pN и R0-резекций может стать драйвером увеличения показателей выживаемости. Эта гипотеза подтверждается результатами исследования PREOPANC-1, в котором ОБ улучшилась только на 1,4 мес, по данным первой публикации, но при долгосрочном анализе разница в показателях 5-летней ОБ достигла 14 % (20,5 vs 6,5 %) [24]. В этом исследовании показатели N0 и R0 были значительно выше в группе НАХТ (72 vs 43 % для R0-резекций и 65 vs 18 % для pN0, $p<0,001$). Влияние этих переменных на долгосрочные результаты в когортах NORPACT-1 и PANACHE01-PRODIGE48 будет представлять большой интерес.

Заключение

Непосредственные результаты, полученные в настоящем исследовании, в целом, соответствуют данным мировой литературы, в том числе крупных рандомизированных исследований. Проведение неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX улучшает непосредственные результаты лечения пациентов с резектабельным РПЖ, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность. В свою очередь, улучшение непосредственных результатов, по данным крупных международных исследований, ассоциировано с улучшением показателей выживаемости. Однако необходимо дальнейшее продолжение исследований с оценкой отдаленных результатов для окончательного понимания места НАХТ в лечении больных резектабельным РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020. [Internet]. [cited 06.05.2025]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
4. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Fahuyi O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthoney A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriff D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10073): 1011–24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
5. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., Ben Abdelghani M., Wei A.C., Raoul J.L., Choné L., Francois E., Artru P., Biagi J.J., Lecomte T., Assenat E., Faroux R., Ychou M., Volet J., Sauvanet A., Breysacher G., Di Fiore F., Cripps C., Kavan P., Texereau P., Bouhier-Leporrier K., Khemissa-Akouz F., Legoux J.L., Juzyna B., Gourgou S., O'Callaghan C.J., Jouffroy-Zeller C., Rat P., Malka D., Castan F., Bachet J.B.; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(25): 2395–406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
6. Groot V.P., Rezaee N., Wu W., Cameron J.L., Fishman E.K., Hruban R.H., Weiss M.J., Zheng L., Wolfgang C.L., He J. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatotomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018; 267(5): 936–45. doi: 10.1097/SLA.0000000000002234.
7. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rödel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C.F., Karstens J.H., Liersch T., Schmidberger H., Raab R.; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1731–40. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
8. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
9. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J., Steyerberg E.W., van Berge Henegouwen M.L., 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.
10. Exarchakou A., Papacleovoulou G., Rous B., Magadi W., Rachet B., Neoptolemos J.P., Coleman M.P. Pancreatic cancer incidence and survival and the role of specialist centres in resection rates in England, 2000 to 2014: A population-based study. *Pancreatol.* 2020; 20(3): 454–61. doi: 10.1016/j.pan.2020.01.012.
11. Chiaravalli M., Reni M., O'Reilly E.M. Pancreatic ductal adenocarcinoma: State-of-the-art 2017 and new therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev.* 2017; 60: 32–43. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.007.
12. Mokdad A.A., Minter R.M., Zhu H., Augustine M.M., Porembka M.R., Wang S.C., Yopp A.C., Mansour J.C., Choti M.A., Polanco P.M. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *J Clin Oncol.* 2017; 35(5): 515–22. doi: 10.1200/JCO.2016.68.5081.
13. Versteijne E., Suker M., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., Besselink M.G., Bonsing B.A., Buijsen J., Busch O.R., Creemers G.M., van Dam R.M., Eskens F.A.L.M., Festen S., de Groot J.W.B., Groot Koerkamp B., de Hingh I.H., Homs M.Y.V., van Hooft J.E., Kerver E.D., Luelmo S.A.C., Neelis K.J., Nuytens J., Paardekooper G.M.R.M., Patijn G.A., van der Sangen M.J.C., de Vos-Geelen J., Wilmink J.W., Zwiderman A.H., Punt C.J., van Eijck C.H., van Tienhoven G.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(16): 1763–73. doi: 10.1200/JCO.19.02274.
14. Casadei R., Di Marco M., Ricci C., Santini D., Serra C., Calcutti L., D'Ambra M., Guido A., Morselli-Labate A.M., Minni F. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(10): 1802–12. doi: 10.1007/s11605-015-2890-4.
15. Jang J.Y., Han Y., Lee H., Kim S.W., Kwon W., Lee K.H., Oh D.Y., Chie E.K., Lee J.M., Heo J.S., Park J.O., Lim D.H., Kim S.H., Park S.J., Lee W.J., Koh Y.H., Park J.S., Yoon D.S., Lee I.J., Choi S.H. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg.* 2018; 268(2): 215–22. doi: 10.1097/SLA.0000000000002705.
16. Reni M., Balzano G., Zanon S., Zerbi A., Rimassa L., Castoldi R., Pinelli D., Mosconi S., Doglioni C., Chiaravalli M., Pircher C., Arcidiacono P.G., Torri V., Maggiora P., Ceraulo D., Falconi M., Gianni L. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(6): 413–23. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30081-5.
17. Ghaneh P., Palmer D., Cicconi S., Jackson R., Halloran C.M., Rawcliffe C., Sripadam R., Mukherjee S., Soonawalla Z., Wadsley J., Al-Mukhtar A., Dickson E., Graham J., Jiao L., Wasan H.S., Tait I.S., Prachalias A., Ross P., Valle J.W., O'Reilly D.A., Al-Sarireh B., Gwynne S., Ahmed I., Connolly K., Yim K.L., Cunningham D., Armstrong T., Archer C., Roberts K., Ma Y.T., Springfield C., Tjaden C., Hackert T., Büchler M.W., Neoptolemos J.P.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023; 8(2): 157–68. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00348-X.
18. Seufferlein T., Uhl W., Kormann M., Algül H., Friess H., König A., Ghadimi M., Gallmeier E., Bartsch D.K., Lutz M.P., Metzger R., Wille K., Gerdes B., Schimanski C.C., Graupe F., Kunzmann V., Klein I., Geissler M., Staib L., Waldschmidt D., Bruns C., Wittel U., Fichtner-Feigl S., Däum S., Hinke A., Blome L., Tannapfel A., Kleger A., Berger A.W., Kestler A.M.R., Schuhbauer J.S., Perkhof L., Tempero M., Reinacher-Schick A.C., Etrich T.J. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX): a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol.* 2023; 34(1): 91–100. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.161.
19. Labori K.J., Bratlie S.O., Andersson B., Angelsen J.H., Björserud C., Björnsson B., Bringeland E.A., Elander N., Garresori H., Grønbech J.E., Haux J., Hemmingsson O., Liljefors M.G., Myklebust T.A., Nymo L.S., Peltola K., Pfeiffer P., Sallinen V., Sandström P., Sparrelid E., Stenvold H., Søreide K., Tingstedt B., Verbeke C., Öhlund D., Klint L., Duelland S., Lassen K.; Nordic Pancreatic Cancer Trial-1 study group. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(3): 205–17. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3.
20. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., Behrman S.W., Benson A.B., Cardin D.B., Chiorean E.G., Chung V., Czito B., Del Chiaro M., Dillhoff M., Donahue T.R., Dotan E., Ferrone C.R., Fountzilas C., Hardacre J., Hawkins W.G., Klute K., Ko A.H., Kunstman J.W., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., Narang A.K., Obando J., Polanco P.M., Reddy S., Reynold M., Scaife C., Shen J., Vollmer C., Wolff R.A., Wolpin B.M., Lynn B., George G.V. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19(4): 439–57. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.
21. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., Tomlinson J.S., Paruch J.L., Fleming J.B., Talamonti M.S., Ko C.Y., Bentrem D.J. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2014; 260(2): 372–77. doi: 10.1097/SLA.0000000000000378.
22. Springfield C., Ferrone C.R., Katz M.H.G., Philip P.A., Hong T.S., Hackert T., Büchler M.W., Neoptolemos J. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(5): 318–37. doi: 10.1038/s41571-023-00746-1.
23. Ahmad S.A., Duong M., Sohal D.P.S., Gandhi N.S., Beg M.S., Wang-Gillam A., Wade J.L. 3rd, Chiorean E.G., Guthrie K.A., Lowy A.M., Philip P.A., Hochster H.S. Surgical Outcome Results From SWOG S1505: A Randomized Clinical Trial of mFOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-paclitaxel for Perioperative Treatment of Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2020; 272(3): 481–86. doi: 10.1097/SLA.00000000000004155.
24. Versteijne E., van Dam J.L., Suker M., Janssen Q.P., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., Besselink M.G., Bonsing B.A., Buijsen J., Busch O.R., Creemers G.M., van Dam R.M., Eskens F.A.L.M., Festen S., de Groot J.W.B., Groot Koerkamp B., de Hingh I.H., Homs M.Y.V., van Hooft J.E., Kerver E.D., Luelmo S.A.C., Neelis K.J., Nuytens J.,

Paardekooper G.M.R.M., Patijn G.A., van der Sangen M.J.C., de Vos-Geelen J., Wilmink J.W., Zwinderman A.H., Punt C.J., van Tienhoven G., van Eijk C.H.J.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized

PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 2022; 40(11): 1220–30. doi: 10.1200/JCO.21.02233.

Поступила/Received 09.05.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 23.07.2025
Принята к публикации/Accepted 11.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вервекин Илья Валерьевич, онколог онкологического отделения № 1, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9398-3680. ORCID: 0000-0002-3036-9779.

Захаренко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8514-5377.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вервекин Илья Валерьевич: планирование и написание статьи.

Захаренко Александр Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8), протокол № 219 от 21.01.20.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Ilya V. Vervekin, MD, Oncologist, Oncology Department No. 1, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3036-9779.

Aleksandr A. Zakharenko, MD, DSc, Professor, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8514-5377.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ilya V. Vervekin: drafting of the manuscript.

Aleksandr A. Zakharenko: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (6–8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia), protocol No. 219 dated January 21, 2020.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Тонеев Е.А., Павлов М.О., Алиева Г.Г. Результаты радикального хирургического лечения колоректального рака у пациентов моложе и старше 75 лет. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 54–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-54-65

For citation: Toneev E.A., Pavlov M.O., Alieva G.G. Radical surgery outcomes in colorectal cancer patients aged younger and older than 75 years. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 54–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-54-65

РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ И СТАРШЕ 75 ЛЕТ

Е.А. Тонеев^{1,2}, М.О. Павлов², Г.Г. Алиева²

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

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
Россия, 432000, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Аннотация

Цель исследования – оценка результатов хирургического лечения колоректального рака у пациентов моложе и старше 75 лет. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование историй болезни 582 больных колоректальным раком (КРР), которые проходили лечение с 1.01.19 по 1.12.24 в хирургическом отделении абдоминальной онкологии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска. Согласно критериям включения и исключения, в исследование вошло 572 пациента. Оценка осложнений проводилась по классификации Clavien–Dindo. Пациенты были разделены на две группы – моложе и старше 75 лет. **Результаты.** При однофакторном анализе не выявлено различий между группами по основным клинико-демографическим параметрам, а также сопутствующей патологии. Однако индекс коморбидности Charlson был выше у пациентов старше 75 лет ($p < 0,001$). У пациентов старше 75 лет чаще выполнялась правосторонняя гемиколонэктомия – в 58 (56,9 %) случаях, далее следует резекция сигмовидной кишки – 38 (37,3 %). Частота несостоятельности анастомоза была выше у пациентов старше 75 лет, но значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,065$). Анализ частоты послеоперационных осложнений, стратифицированных по Clavien–Dindo, показал отсутствие значимых различий между группами ($p = 0,247$). При проведении многоуровневой логистической регрессии выявлены следующие предикторы несостоятельности анастомоза: уровень альбумина до операции, на 1-е и 5-е сут после операции, а также нейтрофил-лимфоцитарный индекс (НЛИ) на 1-е и 5-е сутки после операции. **Заключение.** Возраст пациента не может рассматриваться как независимый фактор развития несостоятельности анастомоза после резекции толстой кишки, выполненной по поводу КРР. Значимыми предикторами развития несостоятельности являются показатели НЛИ на 1-е и 5-е сут после операции, а также уровень альбумина до операции и на 1-е и 5-е сут после операции.

Ключевые слова: колоректальный рак, оперативное лечение, возраст больных, несостоятельность толстокишечного анастомоза.

RADICAL SURGERY OUTCOMES IN COLORECTAL CANCER PATIENTS AGED YOUNGER AND OLDER THAN 75 YEARS

Е.А. Toneev^{1,2}, М.О. Pavlov², G.G. Alieva²

¹Regional Clinical Oncology Hospital
90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia

²Ulyanovsk State University
42, L. Tolstogo St., Ulyanovsk, 432000, Russia

Аннотация

Objective: to evaluate surgical treatment outcomes in colorectal cancer patients aged younger and older than 75 years. **Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records was conducted for 582 colorectal cancer patients treated between January 1, 2019, and December 1, 2024, at the Department of Abdominal Oncology Surgery, Regional Clinical Oncology Hospital, Ulyanovsk, Russia. Based on inclusion and exclusion criteria, 572 patients were included in the study. Postoperative complications were assessed using the Clavien–Dindo classification, and tumors were staged according to the TNM system. The patients were categorized into two age groups: a younger group consisting of patients younger than 75 years, and an older group including those aged 75 years or older. **Results.** Univariate analysis revealed no statistically significant differences in baseline clinical and demographic characteristics or comorbidities between the patient groups. However, the Charlson comorbidity index was significantly higher in patients aged 75 years and older ($p < 0.001$). Compared to the younger group patients, the older group patients more frequently underwent right-sided hemicolectomy (58, 56.9%), followed by sigmoid colon resection (38, 37.3%). The incidence of anastomotic leakage was higher in older patients than in younger patients, but this difference did not reach statistical significance ($p = 0.065$). No significant differences in postoperative complications stratified by the Clavien–Dindo classification were found between the patient groups ($p = 0.247$). Multilevel logistic regression identified the following predictors of anastomotic leakage: preoperative albumin level, albumin level on postoperative days 1 and 5, as well as the neutrophil-to-lymphocyte ratio on postoperative days 1 and 5. **Conclusion.** Patient age is not considered an independent factor for anastomotic leakage after colorectal cancer resection. Significant predictors of anastomotic leakage include NLR on postoperative days 1 and 5, as well as preoperative albumin levels and albumin levels on postoperative days 1 and 5.

Key words: colorectal cancer, surgery, patient age, colorectal anastomotic leakage.

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место по распространенности и 2-е место по смертности во всем мире. В 2022 г. число новых случаев КРР в мире составило более 1,9 млн, или 10 % от всех диагностированных новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Распространенность КРР среди пожилых людей, вероятно, возрастет в ближайшие десятилетия из-за увеличения продолжительности жизни [2–4]. Наибольшая заболеваемость КРР приходится на людей старших возрастных групп, пиковый уровень наблюдается в возрасте 60–75 лет [4, 5]. В Европе и США около половины пациентов с КРР – старше 70 лет, и в этой возрастной группе он является второй по частоте причиной смертности от злокачественных новообразований [6].

Несмотря на то, что радикальная операция считается наиболее эффективным методом лечения КРР, риски тяжелых послеоперационных осложнений у данной категории больных крайне высокие. Это обусловлено частым наличием выраженной сопутствующей патологии [7]. Стоит также отметить, что у пожилых пациентов, которые не проходят регулярный скрининг, клиническая картина КРР развивается при продвинутых стадиях, что требует большего объема хирургического вмешательства [7]. В настоящий момент консенсуса в лечении КРР у пожилых пациентов не существует, и все зависит от объективного состояния и степени распространенности опухолевого процесса [8]. Однако в ряде работ указывается, что возраст может быть рассмотрен как фактор риска развития послеоперационных осложнений [6, 9, 10].

Цель исследования – оценка результатов радикального лечения колоректального рака у пациентов моложе и старше 75 лет, а также определение влияния возрастного фактора на частоту несостоятельности анастомоза.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 582 пациентов с КРР, которые проходили лечение с 1.01.19 по 1.12.24 в хирургическом отделении абдоминальной онкологии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска [11]. Анализ медицинской документации проводился по единому разработанному протоколу. Критерии включения: левосторонняя гемиколэктомия; правосторонняя гемиколэктомия; резекция сигмовидной кишки; верифицированное злокачественное новообразование толстой кишки; плановые хирургические вмешательства; хирургический доступ с использованием срединной лапаротомии. Больные были распределены на 2 группы: моложе 75 лет ($n=470$), 75 лет и старше ($n=102$), данное разделение обусловлено пороговым значением по возрастной стратификации по ВОЗ.

Всего в исследуемую группу вошло 572 пациента. Все пациенты стадированы по TNM8, объем обследования соответствовал клиническим рекомендациям МЗ РФ [12]. При поступлении в отделение всем пациентам проводили антропометрические измерения (рост, масса) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ). Предоперационная оценка функционального статуса включала стандартную электрокардиограмму, эхокардиографию, а также исследование функции внешнего дыхания при помощи спирометрии. При

наличии сопутствующей патологии на амбулаторном этапе проводилась консультация профильных специалистов, консультация кардиолога выполнена всем пациентам для определения степени кардиоваскулярного риска. При наличии сниженной фракции выброса левого желудочка или аритмии выполнялось холтеровское мониторирование ЭКГ. Также применялись нагрузочные тесты, такие как велоэргометрия, для более детального определения толерантности к физическим нагрузкам и оценки резерва сердечно-сосудистой системы при наличии клинических показаний. Для более точной стратификации пациентов по сопутствующей патологии был рассчитан индекс Charlson [13]. Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien–Dindo [14].

На предоперационном этапе все пациенты проходили консультацию анестезиолога, и хирургическое вмешательство проводилось только после полной компенсации сопутствующих заболеваний. Хирургический доступ во всех случаях был с использованием срединной лапаротомии с обязательной установкой дренажа в брюшную полость. Пациенты активизировались с первых суток после операции. В послеоперационном периоде питание начинали с жидкостей в первые сутки, а по мере восстановления моторики кишки диета расширялась. Удаление дренажа из брюшной полости проводилось на 3–4-е сут после операции при минимальном количестве серозного отделяемого. Переливание крови и ее компонентов, включая плазму, проводилось строго по клиническим показаниям для коррекции анемии тяжелой степени или нарушений свертывающей системы крови.

Несостоятельность швов анастомоза верифицировали по отхождению кишечного содержимого по дренажу, изменениям лабораторных показателей, свидетельствующих о развитии источника воспаления, и данным КТ органов брюшной полости. При наличии клинических показаний выполнялось повторное хирургическое вмешательство, при этом объем операции зависел от интраоперационных находок. Для оценки несостоятельности анастомоза использовалась классификация Международной исследовательской группы по раку прямой кишки (ISREC). Первоначально разработанная для операций на прямой кишке, эта классификация была адаптирована для применения во всей колоректальной хирургии, учитывая схожесть хирургических техник и осложнений в различных отделах толстой кишки. Классификация ISREC подразделяет несостоятельность анастомоза на три степени:

- степень А: несостоятельность, не требующая изменения в лечении пациента;
- степень В: несостоятельность, требующая активного терапевтического вмешательства, но не требующая повторной лапаротомии;
- степень С: несостоятельность, требующая повторного хирургического вмешательства.

Применение этой классификации в нашем исследовании позволило стандартизировать оценку и подходы к лечению несостоятельности анастомоза у пациентов после различных колоректальных операций [15]. Нами проведена оценка факторов, влияющих на риск несостоятельности анастомоза, с использованием многоуровневой логистической регрессии. Тепловая карта мультиколлинеарности использовалась для предварительного анализа взаимосвязей между предикторами. Она позволяет выявить высокую корреляцию между переменными, что может негативно сказаться на интерпретации модели из-за эффекта мультиколлинеарности. На основе тепловой карты из анализа исключались предикторы с высокой корреляцией (больше 0,75) для улучшения стабильности модели.

При статистическом анализе проведен двумерный анализ таблиц сопряженности двух возрастных групп – моложе и старше 75 лет. Для отбора предикторов, включаемых в многофакторную модель, использована LASSO-регрессия, которая устранила возможную мультиколлинеарность и выделила наиболее значимые переменные, влияющие на развитие несостоятельности анастомоза, на основании которых в последующем построена многоуровневая логистическая регрессия. Далее проведен корреляционный анализ переменных, который показал отсутствие мультиколлинеарности. Для оценки точности построенной модели был проведен ROC-анализ.

Для количественных переменных при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при отклонении от нормальности – U-критерий Манна–Уитни. Нормальность распределения оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для анализа категориальных переменных использовались χ^2 -критерий и точный тест Фишера. Сила связи между категориальными переменными оценивалась с помощью V-коэффициента Крамера. Статистическая значимость различий определялась при уровне $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялись пост-хок коррекции (например, метод Бонферрони), если это было необходимо. Для отбора переменных, потенциально связанных с развитием несостоятельности анастомоза, применялась логистическая регрессия с регуляризацией по методу LASSO. Отобранные признаки были включены в последующую многофакторную логистическую регрессию, в рамках которой рассчитывались отношения шансов (ОШ), 95 % доверительные интервалы (ДИ) и р-значения. Все переменные включались одновременно, модель не подвергалась пошаговой оптимизации. Корреляционные связи между количественными показателями оценивались с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Полученные данные были представлены в виде корреляционной матрицы и визуализированы в форме тепловой карты. Для оценки прогностической способности

модели проводился ROC-анализ с построением ROC-кривой и определением площади под кривой (AUC). Оптимальный порог отсечения определялся по индексу Юдена, при котором рассчитывались чувствительность и специфичность. Все тесты проводились при двухстороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Медиана и интерквартильный размах возраста пациентов в группе моложе 75 лет составили 65 (60,00–70,00) лет, в группе старше 75 лет – 79 (76,00–81,00) лет. Остальные клинико-демографические параметры представлены в табл. 1.

При анализе основных клинико-демографических параметров выявлено значимое различие в индексе Charlson ($p < 0,001$), что указывает на более высокий уровень коморбидности у пациентов старше 75 лет. Другие клинические параметры (пол, ИМТ, наличие сахарного диабета, гипертонической болезни, ИБС и хронической сердечной недостаточности) не показали значимых различий между сравниваемыми группами, но некоторые из них демонстрируют тенденцию к увеличению частоты у пациентов старше 75 лет. При сравнительной оценке параметров опухоли не выявлено их значимых различий (табл. 2).

По предоперационным и интраоперационным данным 50 пациентам потребовалось выполнение

Таблица 1/Table 1

Характеристика групп больных Characteristics of patient groups

Показатель/ Parameter	Категории/ Categories	Группы больных/Patients groups		p
		Моложе 75/ Younger than 75 (n=470)	Старше 75/ Older than 75 (n=102)	
Пол/Sex	Жен/Female	268 (57,0 %)	64 (62,7 %)	0,288
	Муж/Male	202 (43,0 %)	38 (37,3 %)	
Индекс Charlson, баллы, Me (Q1–Q3)/ Charlson Index, points, Me (Q1–Q3)		3,00 [2,00–3,00]	4,00 [4,00–5,00]	<0,001
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1–Q3)/ BMI, kg/m ² , Me (Q1–Q3)		26,55 [23,88–30,12]	26,50 [23,34–29,87]	0,411
СД/DM	Нет/No	400 (85,1 %)	80 (78,4 %)	0,096
	Да/Yes	70 (14,9 %)	22 (21,6 %)	
ГБ/АН	Нет/No	263 (55,9 %)	47 (46,1 %)	0,069
	Да/Yes	207 (44,1 %)	55 (53,9 %)	
ИБС/CHD	Нет/No	345 (73,4 %)	70 (68,6 %)	0,327
	Да/Yes	125 (26,6 %)	32 (31,4 %)	
ХСН/CHF	Нет/No	354 (75,3 %)	68 (66,7 %)	0,072
	Да/Yes	116 (24,7 %)	34 (33,3 %)	

Примечания: СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; таблица составлена авторами.

Notes: DD – diabetes disease, HTN – Hypertension, CAD – Coronary Artery Disease, CHF – Chronic Heart Failure; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Оценка параметров опухоли Assessment of tumor parameters

Показатель/ Parameter	Категория/ Category	Группы больных/Patients groups		p
		Моложе 75/ Younger than 75 (n=470)	Старше 75/ Older than 75 (n=102)	
Стадия/ Stage	I	10 (2,1 %)	4 (3,9 %)	0,503
	II	219 (46,59 %)	52 (50,9 %)	
	IIIA	107 (22,7 %)	17 (16,7 %)	
	IIIB	66 (14,0 %)	11 (10,7 %)	
	IIIC	30 (6,3 %)	9 (8,9 %)	
	IV	38 (8,0 %)	9 (8,9 %)	
Удалено лимфоузлов, Me (Q1–Q3)/ Removed lymph nodes, Me (Q1–Q3)		11,00 [8,00–16,00]	10,00 [6,00–14,00]	0,123

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

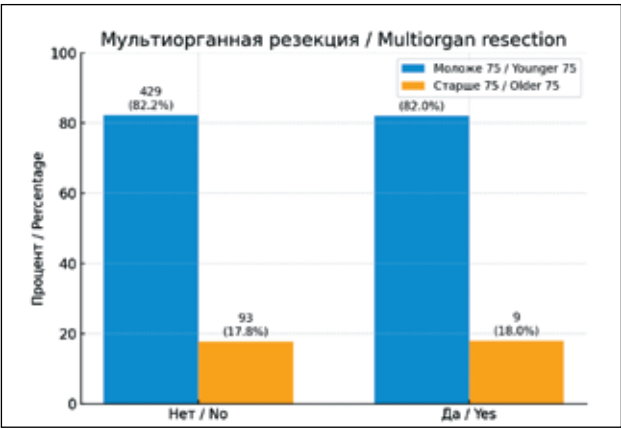


Рис. 1. Распределение больных, перенесших мультиорганную резекцию. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Distribution of patients who underwent multiorgan resections. Note: created by the authors

мультивисцеральной резекции (рис. 1). Доля пациентов, перенесших мультиорганную резекцию, неодинакова: 82,0 % – у пациентов моложе 75 лет и 18,0 % – у пациентов старше 75 лет.

Левосторонняя гемиколэктомия является наименее распространенной операцией в обеих возрастных группах, особенно среди пациентов старше 75 лет (табл. 3). У пациентов старше 75 лет чаще всего выполнялась правосторонняя гемиколэктомия – в 58 (56,9 %) случаях, далее следует резекция сигмовидной кишки – 38 (37,3 %). Различия по структуре оперативных вмешательств были статистически значимыми ($p=0,033$).

При анализе дооперационных и послеоперационных лабораторных показателей у пациентов моложе и старше 75 лет (табл. 4) выявлены значимые различия между сравниваемыми группами по следующим параметрам: общий белок до операции ($p<0,001$) и нейтрофилы на 1-е сут после операции ($p=0,040$). Уровень белка находился на уровне референтных значений, поэтому интерпретировать данный показатель как значимый нецелесообразно. Повышение уровня нейтрофилов свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции организма на операционную травму.

При оценке структуры хирургических показателей установлено, что между сравниваемыми возрастными группами отсутствуют значимые различия по всем анализируемым параметрам (табл. 5). Частота несостоятельности толстокишечного анастомоза в процентном соотношении была выше у пациентов старшей возрастной группы, но статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,065$) (табл. 6). Послеоперационный период без осложнений протекал у 36,1 % пациентов старше 75 лет и у 76,7 % пациентов моложе 75 лет (табл. 7). При анализе хирургических осложнений по Clavien–Dindo не выявлено значимых различий между группами.

Далее был проведен многомерный анализ возможных предикторов, влияющих на несостоятельность толстокишечного анастомоза. На этапе одномерного анализа выявлены различия по ряду клинико-лабораторных показателей, однако этот подход не позволял учитывать перекрестные влияния между переменными и давал лишь поверхностное представление о возможных связях, поэтому был применен многофакторный анализ. Для отбора предикторов, включаемых в многофакторную модель, была использована LASSO-регрессия (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator). Этот метод позволяет устранить мультиколлинеарность и выделить наиболее значимые переменные, влияющие на развитие несостоятельности анастомоза, путем регуляризации коэффициентов. На рис. 2 представлена кривая LASSO, отражающая вклад каждого из отобранных признаков. По оси абсцисс указаны переменные, по оси ординат – соответствующие коэффициенты. Отрицательные значения коэффициентов указывают на снижение вероятности развития осложнения, что соответствует защитному эффекту переменной ($OШ<1$). Положительные значения, напротив, указывают на повышение риска несостоятельности ($OШ>1$). В результате анализа отобраны следующие значимые предикторы: альбумин до операции, на 1-е и 5-е сут, NLR на 1-е и 5-е сут, а также возраст. Эти переменные были использованы в последующей

Таблица 3/Table 3

Распределение по видам хирургического вмешательства
Distribution of patients by the type of surgery

Возраст больных/ Age of patients	Объем операции/Type of Surgery			p
	Левосторонняя гемиколэктомия/ Left-sided hemicolectomy	Правосторонняя гемиколэктомия/ Right-sided hemicolectomy	Резекция сигмовидной кишки/ Sigmoid colon resection	
Моложе 75/ Younger than 75	67 (91,7 %)	216 (78,8 %)	187 (83,1 %)	0,033* p левосторонняя/ p left-sided hemicolectomy – правосторонняя = 0,034/ p right-sided hemicolectomy = 0.034
Старше 75/ Older than 75	6 (8,3 %)	58 (21,2 %)	38 (16,9 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Анализ лабораторных показателей
Analysis of laboratory parameters

Показатель/Parameter	Группы больных/Patients groups		p
	Моложе 75 лет/ Younger than 75	Старше 75 лет/ Older than 75	
Общий белок до операции/Total protein before surgery	74,00 (70,00–76,00)	70,00 (65,00–74,00)	<0,001
Альбумин до операции/Albumin before surgery, Me (Q1–Q3)	43,00 (40,90–45,00)	40,00 (37,00–42,50)	<0,001
Гемоглобин до операции/Hemoglobin before surgery, M ± SD (95 % CI)	121,55 (119,03–124,07)	120,63 (115,25–125,97)	0,258
Альбумин на 1-е сут/Albumin on day 1, Me (Q1–Q3)	36,20 (33,20–40,60)	34,20 (30,00–37,40)	0,085
Гемоглобин на 1-е сут/Hemoglobin on day 1, M ± SD (95 % CI)	106,53 (104,06–109,00)	107,20 (101,39–113,01)	0,734
Альбумин на 3-и сут/Albumin on day 3, Me (Q1–Q3)	33,00 (29,40–36,60)	32,40 (28,20–36,00)	0,757
Гемоглобин на 3-и сут/Hemoglobin on day 3, M ± SD (95 % CI)	100,28 (97,59–102,96)	99,80 (93,78–105,82)	0,919
Альбумин на 5-е сут/Albumin on day 5, Me (Q1–Q3)	33,00 (30,50–35,20)	32,10 (28,10–35,30)	0,187
Гемоглобин на 5-е сут/Hemoglobin on day 5, M ± SD (95 % CI)	97,08 (94,61–99,55)	95,41 (89,51–101,31)	0,419
Альбумин на 7-е сут/Albumin on day 7, Me (Q1–Q3)	33,00 (30,10–35,60)	32,60 (28,80–35,30)	0,552
Гемоглобин на 7-е сут/Hemoglobin on day 7, M ± SD (95 % CI)	97,79 (94,24–101,34)	97,79 (91,47–104,10)	0,947
Температура на 1-е сут/Temperature on day 1, Me (Q1–Q3)	6,20 (6,10–6,30)	6,35 (6,10–6,60)	0,040*
Температура на 2-е сут/Temperature on day 2, Me (Q1–Q3)	6,10 (6,00–6,20)	6,10 (6,00–6,30)	0,611
Температура на 3-и сут/Temperature on day 3, Me (Q1–Q3)	6,00 (5,80–6,20)	6,10 (5,90–6,30)	0,408
Температура на 5-е сут/Temperature on day 5, Me (Q1–Q3)	5,90 (5,70–6,10)	5,80 (5,60–6,00)	0,732
Температура на 7-е сут/Temperature on day 7, Me (Q1–Q3)	5,80 (5,60–6,00)	5,80 (5,60–6,00)	0,941
С-реактивный белок до операции/CRP before surgery, Me (Q1–Q3)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,654
С-реактивный белок на 1-е сут/CRP on day 1, Me (Q1–Q3)	33,40 (22,00–54,60)	34,70 (21,30–54,30)	0,862
С-реактивный белок на 3-и сут/CRP on day 3, Me (Q1–Q3)	52,50 (38,00–83,70)	52,00 (34,90–74,40)	0,926
С-реактивный белок на 5-е сут/CRP on day 5, Me (Q1–Q3)	33,10 (19,70–59,10)	30,80 (17,20–59,20)	0,860

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

логистической регрессии (табл. 8). В модель включались параметры, отобранные по результатам однофакторного анализа и дополнительно уточненные с использованием регуляризации методом LASSO. Это позволило исключить малозначимые и взаимозависимые переменные, снизить риск мультиколлинеарности и сфокусироваться на действительно значимых факторах. В результате построена устойчивая модель, отражающая индивидуальный вклад каждого показателя в развитие осложнения.

При этом значимыми независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском несостоятельности, оказались уровень НЛИ на 1-е и 5-е сут после операции (ОШ=1,04; 95 % ДИ: 1,01–1,07; $p=0,0136$ и ОШ=1,10; 95 % ДИ: 1,03–1,18; $p=0,0071$ соответственно). Защитным фактором выступал уровень альбумина до операции (ОШ=0,86; 95 % ДИ: 0,78–0,96; $p=0,0047$), а также на 1-е и 5-е сут. Возраст ≥ 75 лет показал отношение шансов 2.11 (95 % ДИ: 0,95–4,71), при этом доверительный

Таблица 5/Table 5

Анализ хирургических параметров
Analysis of surgical parameters

Показатель/Parameter	Группы больных/Patients groups		p
	Моложе 75/ Younger than 75 (n=470)	Старше 75/ Older than 75 (n=102)	
Срок госпитализации, дни, Ме (Q1–Q3)/Length of stay, days, Me (Q1–Q3)	14,00 [11,00–16,00]	13,00 [12,00–15,00]	0,256
Время операции, мин, Ме (Q1–Q3)/Operation time, min, Me (Q1–Q3)	100,00 [90,00–120,00]	100,00 [80,00–140,00]	0,426
Объем кровопотери, мл, Ме (Q1–Q3)/Blood loss volume, ml, Me (Q1–Q3)	100 [70–280]	150 [100–300]	0,769
Гемотрансфузии/Hemotransfusions	Нет/No	436 (92,7 %)	0,834
	Да/Yes	34 (7,3 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Частота несостоятельности толстокишечного анастомоза
Frequency of of colonic anastomotic leakage

Показатель/Parameter		Несостоятельность анастомоза/Anastomotic leakage		p
		Нет/No	Да/Yes	
Возраст больных/ Age of patients	Моложе 75/Younger than 75	438 (83,1 %)	32 (71,1 %)	0,065
	Старше 75/Older than 75	89 (16,9 %)	13 (28,9 %)	
ISREC Grade	A	9 (28,125 %)	3 (23,1 %)	0,876
	B	6 (18,75 %)	2 (15,4 %)	
	C	17 (53,125 %)	8 (61,5 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Частота хирургических осложнений по Clavien–Dindo
Frequency of surgical complications according to Clavien–Dindo

Значение/Grade	Возраст больных/Age of patients		p
	Моложе 75/Younger than 75 (n=470)	Старше 75/Older than 75 (n=102)	
Grade 0–I	360 (76,7 %)	37 (36,2 %)	0,247
Grade II	37 (7,9 %)	32 (31,4 %)	
Grade IIIA	19 (4 %)	12 (11,8 %)	
Grade IIIB	41 (8,7 %)	18 (17,6 %)	
Grade IVA	9 (1,9 %)	2 (2 %)	
Grade IVB	2 (0,4 %)	0 (0 %)	
Grade V	2 (0,4 %)	1 (1 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 8/Table 8

Многоуровневая логистическая регрессия
Multilevel Logistic Regression

Предиктор/Predictor	OR	95 % CI	p-value
Альбумин до операции/Albumin before surgery	0,86	0,78–0,96	0,0047
Альбумин на 1-е сут после операции/Albumin on postoperative day 1	0,87	0,79–0,96	0,0046
Альбумин на 5-е сут после операции/Albumin on postoperative day 5	0,91	0,85–0,99	0,0232
НЛИ на 1-е сут после операции/NLR on postoperative day 1	1,04	1,01–1,07	0,0136
НЛИ на 3-и сут после операции/NLR on postoperative day 3	1,10	1,03–1,18	0,0071
Возрастная категория ≥75 лет/Age category ≥75 years	2,11	0,95–4,71	0,0678

Примечания: НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; таблица составлена авторами.

Notes: NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; created by the authors.

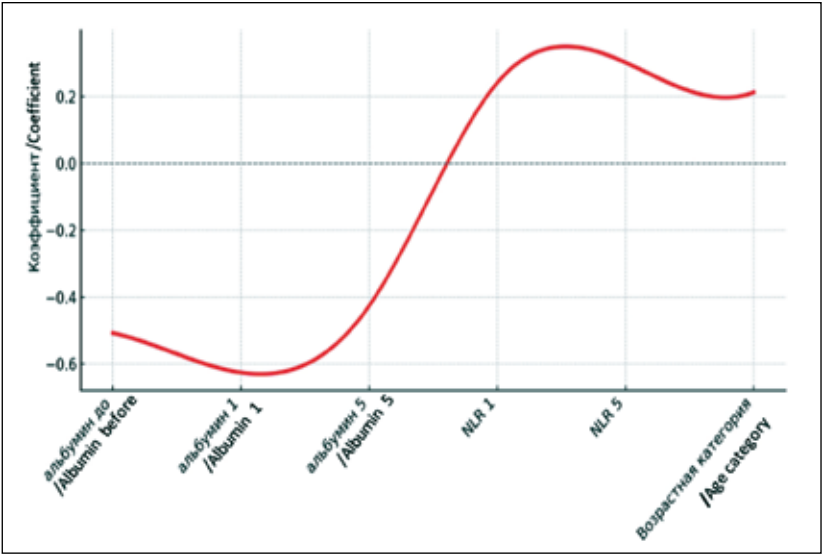


Рис. 2. LASSO-регрессия.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. LASSO Regression.
Note: created by the authors

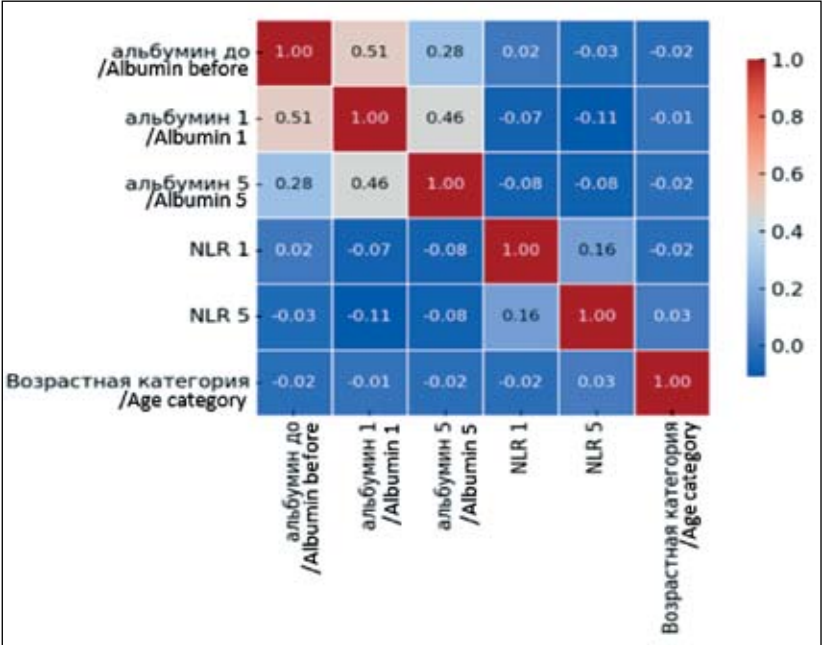


Рис. 3. Корреляционная матрица.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Correlation Matrix.
Note: created by the authors

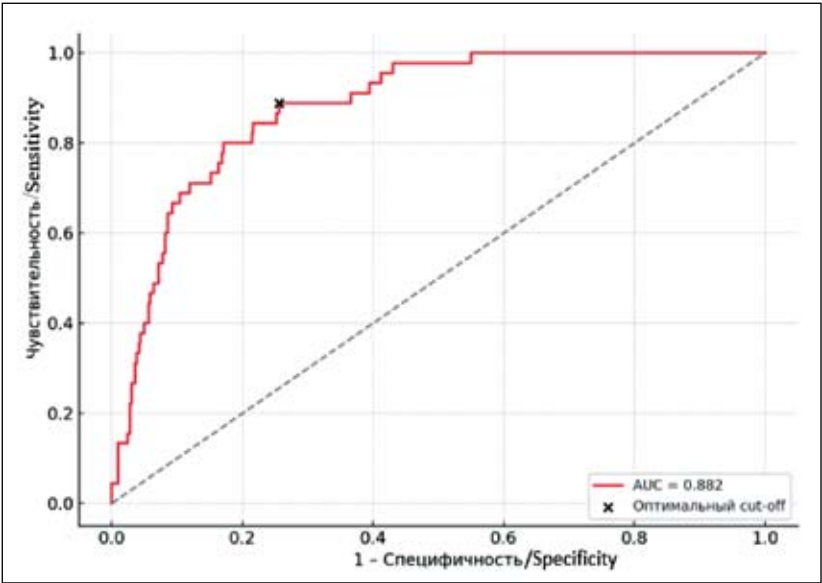


Рис. 4. ROC-кривая для логистической регрессии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. ROC Curve for Logistic Regression.
Note: created by the author

интервал оказался широким и включал 1, что указывает на отсутствие статистической значимости и высокую неопределенность оценки. Чтобы убедиться в отсутствии мультиколлинеарности, проведен корреляционный анализ переменных и построена тепловая карта (корреляционная матрица), представленная на рис. 3.

Корреляционный анализ переменных, включенных в логистическую регрессионную модель, показал отсутствие выраженной мультиколлинеарности между предикторами (все коэффициенты корреляции $< 0,9$). Это подтвердило корректность их совместного использования при построении модели. Тепловая карта на рис. 3 демонстрирует умеренные корреляционные связи между лабораторными показателями (альбумин и НЛИ), что ожидаемо ввиду их физиологической взаимосвязи. Уровень альбумина (до и после операции) и показатели воспаления (НДИ на 1-е и 5-е сут) являются независимыми факторами, связанными с риском развития несостоятельности анастомоза. Возраст ≥ 75 лет продемонстрировал тенденцию к увеличению риска, но не достиг статистической значимости в многофакторной модели.

Для оценки дискриминативной способности построенной логистической модели был проведен ROC-анализ (рис. 4), который продемонстрировал ее высокую дискриминативную способность: AUC – 0,882, чувствительность – 88,9 %, специфичность – 74,4 %. Оптимальный порог отсечения вероятности развития осложнения (cut-off) составил 0,061 по критерию Юдена.

Обсуждение

Хирургическое лечение колоректального рака продолжает оставаться одним из наиболее эффективных методов борьбы с этим заболеванием. С учетом увеличения продолжительности жизни хирургам приходится все чаще решать вопрос о радикальном лечении у пациентов старшей возрастной группы. Существующие стандарты хирургического лечения предусмотрены, как правило, для молодых пациентов, тогда как лечение КРР у пожилых пациентов остается сложной клинической задачей [16, 17]. На результаты лечения КРР у пожилых пациентов могут существенно влиять сопутствующие соматические заболевания [18]. Дополнительными факторами риска являются бессимптомное течение заболевания и позднее обращение за медицинской помощью, что требует обширных хирургических вмешательств. В этой связи при выборе метода лечения особое внимание следует уделять объективному состоянию пациента, который более точно отражает общее состояние организма, чем изолированный возрастной показатель [19–21]. В представленном исследовании проведен одномерный анализ таблиц сопряженности двух групп – пациентов моложе и старше 75 лет. Частота развития несостоятельности составила 7,8 %, что

сопоставимо с результатами ранее проведенных исследований [22–24]. В ходе одномерного анализа не удалось выявить значительного влияния сопутствующих заболеваний между двумя группами. Тем не менее V. Lemmens et al. [25] и S.H. Emile et al. [26] показали, что у пациентов с увеличением возраста растет уровень коморбидности, в связи с чем более старшие по возрасту больные чаще получают менее агрессивное лечение, что негативно сказывается на риске несостоятельности анастомозов и общей выживаемости. Наши данные подтверждают результаты других исследований, демонстрирующих, что частота несостоятельности анастомозов у пациентов старше 75 лет выше, чем у более молодых, хотя эти различия не являются значимыми. Однако E. Hermans et al. [10] выявили значимые различия по данному показателю. Ряд авторов отмечают, что у пожилых пациентов реже применяются агрессивные хирургические вмешательства, но даже снижение операционной агрессии все равно приводит к плохим результатам и большему числу послеоперационных осложнений [4, 10, 25]. Риск развития несостоятельности анастомоза тесно связан с увеличением индекса коморбидности по Charlson, что подтверждают наши данные. При статистическом анализе выявлено, что имеются значимые различия в индексе коморбидности по Charlson между различными возрастными группами. У пациентов старше 75 лет медианное значение индекса коморбидности составило 4, у более молодых – 3. Это подтверждается N.M. González-Senac et al. [27], которые отмечают, что количество сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов является важным фактором, влияющим на частоту послеоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомоза. В то же время следует учесть, что при проведении многоуровневой логистической регрессии индекс коморбидности Charlson не был использован, т. к. вместе с переменной «возрастная категория ≥ 75 лет» вызывает мультиколлинеарность. Фактор «возраст ≥ 75 лет» продемонстрировал тенденцию к увеличению риска несостоятельности анастомоза, но не достиг статистической значимости в многофакторной модели.

Несмотря на важность одномерного анализа, для более точного прогнозирования развития того или иного события целесообразно проводить многофакторный анализ. В нашем исследовании проведена оценка факторов риска несостоятельности колоректального анастомоза с использованием многоуровневого логистического регрессионного анализа. Для отбора предикторов, включаемых в многофакторную модель, использована LASSO-регрессия (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator). Этот метод позволяет устранить мультиколлинеарность и выделить наиболее значимые переменные, влияющие на развитие несостоятельности анастомоза, путем регуляризации коэффициентов. Далее

мы провели корреляционный анализ переменных, включенных в логистическую регрессионную модель, который показал отсутствие выраженной мультиколлинеарности между предикторами (все коэффициенты корреляции $<0,9$). Это подтвердило корректность их совместного использования при построении модели. Для оценки дискриминативной способности построенной логистической модели был проведен ROC-анализ. Значение площади под кривой (AUC) составило 0,882, что свидетельствует о высокой точности модели. На основании индекса Юдена был определен оптимальный cut-off=0,061, при котором чувствительность составила 88,9 %, специфичность – 74,4 %.

Особое внимание уделялось роли нутритивного статуса, воспалительных маркеров и возраста, которые обсуждаются как возможные ключевые факторы. Наш анализ показал, что наиболее значимыми предикторами риска несостоятельности анастомоза являлись низкий уровень альбумина до операции, на 1-е и 5-е сут после операции и высокое НЛИ на 1-е и 5-е сут (NLR 1, 5). Снижение уровня альбумина ассоциировалось с увеличением вероятности несостоятельности анастомоза ($p<0,05$). Это подчеркивает значимость нутритивного статуса в предоперационном периоде, аналогичные результаты представили Ю.В. Иванов и соавт. [28]. Повышенные значения НЛИ на 1-й и 5-й дни после операции значимо увеличивали риск осложнений ($p<0,05$), что подтверждает роль системного воспаления в патогенезе несостоятельности анастомоза. Несмотря на то, что возраст и ИМТ традиционно считаются важными предикторами, в нашей выборке их влияние не достигло статистической значимости при многоуровневой логистической регрессии. Это может служить очередным доказательством в пользу исключения возраста как значимого предиктора риска несостоятельности анастомоза.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, подчеркивающими ключевую роль нутритивного и воспалительного статуса в

развитии несостоятельности анастомоза. Гипоальбуминемия, как и в других исследованиях, была ассоциирована с повышенным риском осложнений [29]. Это объясняется ее влиянием на процессы репарации тканей, так как низкий уровень альбумина ухудшает регенерацию и устойчивость анастомоза [30]. Повышенные значения НЛИ как маркера системного воспаления также подтверждают значимость воспалительных процессов в раннем послеоперационном периоде, что было ранее продемонстрировано М.Ф. Черкасовым и соавт. [31]. Пациенты с повышенным НЛИ могут требовать более тщательного мониторинга, исключения дооперационных источников воспаления и своевременной коррекции указанных состояний. На основании наших данных можно сделать следующие рекомендации: уровень альбумина необходимо мониторировать перед и после операции. При выявлении гипоальбуминемии рекомендуется нутритивная поддержка. Определение НЛИ в ранние сроки после операции может служить дополнительным инструментом для оценки риска развития несостоятельности анастомоза. Возраст по результатам нашего исследования не является значимым фактором развития несостоятельности анастомоза после резекции ободочной кишки, но имеет тенденцию к повышению риска, что говорит о необходимости дальнейшего изучения.

Заключение

Полученные результаты показывают, что пожилой возраст сам по себе не увеличивает риск осложнений после радикального лечения колоректального рака. Хотя у пациентов старше 75 лет чаще встречаются сопутствующие заболевания, это не повлияло на частоту несостоятельности анастомоза. Большее значение имеют такие показатели, как уровень альбумина и НЛИ в первые дни после операции. Эти показатели рекомендуется учитывать при планировании лечения и ведении пациентов в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Normann M., Ekerstad N., Angenete E., Prytz M. Mortality and morbidity after colorectal cancer resection surgery in elderly patients: a retrospective population-based study in Sweden. *World J Surg Oncol.* 2024; 22(1): 23. doi: 10.1186/s12957-024-03316-6.
3. Neuman H.B., O'Connor E.S., Weiss J., Loconte N.K., Greenblatt D.Y., Greenberg C.C., Smith M.A. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older: analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. *Cancer.* 2013; 119(3): 639–47. doi: 10.1002/cncr.27765.
4. Gülcü B., Yılmazlar T., Işık Ö., Öztürk E. Colorectal cancer surgery in octogenarians. *Turk J Surg.* 2018; 34(4): 271–75. doi: 10.5152/turkjsurg.2018.4018.
5. Davey M.G., Joyce W.P. Impact of frailty on oncological outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer – A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2023; 21(3): 173–80. doi: 10.1016/j.surge.2022.06.001.
6. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L.; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Partici-

pating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8): 706–14. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2007; 2(10): 985.

7. Lee S.M., Shin J.S. Colorectal Cancer in Octogenarian and Nonagenarian Patients: Clinicopathological Features and Survivals. *Ann Coloproctol.* 2020; 36(5): 323–29. doi: 10.3393/ac.2020.01.19.2.

8. Шельгин Я.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Тарасов М.А., Ачкасов С.И. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018; 8-2: 30–41. [Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G., Tarasov M.A., Achkasov S.I. Meta-analysis of management of colorectal anastomotic leakage. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018; 8-2: 30–41. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia201808230. EDN YAUQJN.

9. Church S., Rogers E., Rockwood K., Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr.* 2020; 20(1): 393. doi: 10.1186/s12877-020-01801-7.

10. Hermans E., van Schaik P.M., Prins H.A., Ernst M.F., Dautzenberg P.J., Bosscha K. Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *J Oncol.* 2010; 2010: 865908. doi: 10.1155/2010/865908.

11. Куликов В.Д., Данилова Л.А., Прохоров Д.Д., Мидленко О.В., Жинов А.В., Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Мухутдинова А.Н., Мартынова Е.В., Муртазин А.Р., Павлов М.О., Нуретдинов Д.И., Чоциев А. База данных гемиколэктомий выполненных в региональном онкологическом диспансере за трехлетний период: № 2024622107: заявл. 16.05.2024; опубл. 29.05.2024. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622330 Российская Федерация. [Kulikov V.D., Danilova L.A., Prokhorov D.D., Midlenko O.V., Zhinov A.V., Toneev E.A., Shagdaleev R.F., Mukhutdinova A.N., Martynova E.V., Murtazin A.R., Pavlov M.O., Nuretdinov D.I., Choshchiev A. Database of hemicolectomies performed in the regional oncology hospital over a three-year period: No. 2024622107: declared. 16.05.2024; published. 29.05.2024. Certificate of state registration of the database No. 2024622330 Russian Federation. (in Russian)]. EDN: LECDWF.
12. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З., Рыков И.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3S2-1): 401–54. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Mammadli Z.Z., Rykov I.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Chernykh M.V. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer, rectosigmoid compound and direct. Malignant Tumors 2022; 12(3S2-1): 401–54. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454. EDN: BMPEEE.
13. Charlson M.E., Carrozzino D., Gudi J., Paterno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. Psychother Psychosom. 2022; 91(1): 8–35. doi: 10.1159/000521288.
14. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009; 250(2): 187–96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
15. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W., Heald R.J., Moran B., Ulrich A., Holm T., Wong W.D., Tiet E., Moriyama Y., Laurberg S., den Dulk M., van de Velde C., Büchler M.W. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. 2010; 147(3): 339–51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
16. Violi V., Pietra N., Grattarola M., Sarli L., Choua O., Roncoroni L., Peracchia A. Curative surgery for colorectal cancer: long-term results and life expectancy in the elderly. Dis Colon Rectum. 1998; 41(3): 291–98. doi: 10.1007/BF02237482.
17. Лядов В.К., Кочатков А.В., Негардинов А.З., Богданов А.А. Результаты радикального лапароскопического вмешательства по поводу колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017; 6(3): 17–20. [Lyadov V.K., Kochatkov A.V., Negardinov A.Z., Bogdanov A.A. Results of radical laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly and senile patients. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2017; 6(3): 17–20. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20176317-20. EDN: YTDRLM.
18. Щаева С.Н., Эфрон А.Г., Магидов Л.А., Волюнец Л.И. Оценка общей выживаемости у больных пожилого и старческого возраста с urgentными осложнениями колоректального рака. Колопроктология. 2021; 20(3): 62–70. [Shchaeva S.N., Efron A.G., Magidov L.A., Volynets L.I. Overall survival in elderly patients with acute complications of colorectal cancer. Koloproctology. 2021; 20(3): 62–70. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70. EDN: CUDZXT.
19. Hinoi T., Kawaguchi Y., Hattori M., Okajima M., Ohdan H., Yamamoto S., Hasegawa H., Horie H., Murata K., Yamaguchi S., Sugihara K., Watanabe M.; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in elderly patients: a multicenter matched case-control study. Ann Surg Oncol. 2015; 22(6): 2040–50. doi: 10.1245/s10434-014-4172-x.
20. Okabe H., Ohsaki T., Ogawa K., Ozaki N., Hayashi H., Akahoshi S., Ikuta Y., Ogata K., Baba H., Takamori H. Frailty predicts severe postoperative complications after elective colorectal surgery. Am J Surg. 2019; 217(4): 677–81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.07.009.
21. Fagard K., Leonard S., Deschodt M., Devriendt E., Wolthuis A., Prenen H., Flamaing J., Milisen K., Wildiers H., Kenis C. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. J Geriatr Oncol. 2016; 7(6): 479–91. doi: 10.1016/j.jgo.2016.06.001.
22. Лядов В.К., Гарипов М.Р., Полушкин В.Г., Тарасов Н.А., Аюпов Р.Т., Феоктистов Д.В. С-реактивный белок как ранний маркер несостоятельности швов толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки по поводу рака. Систематический обзор и метаанализ. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; (8): 82–87. [Lyadov V.K., Garipov M.R., Polushkin V.G., Tarasov N.A., Ayupov R.T., Feoktistov D.V. C-reactive protein as early predictor of anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer. Systematic review and meta-analysis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2020; 8: 82–87. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202008182. EDN: HQLPQJ.
23. Балкаров А.А., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Фролов С.А., Ачкасов С.И. Профилактика несостоятельности колоректального анастомоза путем его укрепления (результаты рандомизированного исследования). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 7: 18–23. [Balkarov A.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G., Frolov S.A., Achkasov S.I. Prevention of colorectal anastomotic leakage using its reinforcement (results of the randomized study). Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021; 7: 18–23. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202107118. EDN: YTNGLI.
24. 2015 European Society of Coloproctology Collaborating Group. Predictors for Anastomotic Leak, Postoperative Complications, and Mortality After Right Colectomy for Cancer: Results From an International Snapshot Audit. Dis Colon Rectum. 2020; 63(5): 606–18. doi: 10.1097/DCR.0000000000001590.
25. Lemmens V.E., Janssen-Heijnen M.L., Verheij C.D., Houterman S., Repelaer van Driel O.J., Coebergh J.W. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. Br J Surg. 2005; 92(5): 615–23. doi: 10.1002/bjs.4913.
26. Emile S.H., Khan S.M., Wexner S.D. A systematic review and meta-analysis of the outcome of ileal pouch anal anastomosis in patients with obesity. Surgery. 2021; 170(6): 1629–36. doi: 10.1016/j.surg.2021.06.009.
27. González-Senac N.M., Mayordomo-Cava J., Macías-Valle A., Aldama-Marin P., Majuelos González S., Cruz Arnés M.L., Jiménez-Gómez L.M., Vidán-Astiz M.T., Serra-Rexach J.A. Colorectal Cancer in Elderly Patients with Surgical Indication: State of the Art, Current Management, Role of Frailty and Benefits of a Geriatric Liaison. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(11): 6072. doi: 10.3390/ijerph18116072.
28. Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Давидович Д.Л., Кешвединова А.А., Разбирин Д.В., Станкевич В.Р., Данилина Е.С. Предикторы несостоятельности колоректального анастомоза после передних резекций прямой кишки при локализованных злокачественных новообразованиях. Клиническая практика. 2024; 15(1): 7–16. [Ivanov Yu.V., Smirnov A.V., Davidovich D.L., Keshvedinova A.A., Razbirin D.V., Stankevich V.R., Danilina E.S. Predictors of anastomotic leak after anterior rectal resections for localized malignant neoplasms. Journal of Clinical Practice. 2024; 15(1): 7–16. (in Russian)]. doi: 10.17816/clinpract623690. EDN: TZYWHN.
29. Шень Н.П., Костерин М.Д., Латникова В.А., Абукеримова С.К., Галеев М.С., Коробеиникова Е.Д. Гипоальбуминемия как независимый предиктор риска развития осложнений, критических состояний и преждевременной смерти (обзор литературы). Анестезиология и реаниматология. 2024; (4): 83–89. [Shen N.P., Kosterin M.D., Latnikova V.A., Abukerimova S.K., Galeev M.S., Korobeinikova E.D. Hypoalbuminemia as an independent predictor of complications, critical illness and premature death. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2024; 4: 83–89. (in Russian)]. doi: 10.17116/anaesthesiology202404183. EDN: RPTUHM.
30. Лядов В.К., Болдырева Т.С., Прохоров Е.В., Галкин В.Н. Мультиmodalная преабилитация при раке толстой кишки на фоне старческой астении и тяжелой саркопении: клиническое наблюдение. Тазовая хирургия и онкология. 2023; 13(2): 60–65. [Lyadov V.K., Boldyreva T.S., Prokhorov E.V., Galkin V.N. Multimodal prehabilitation in a patient with right colon cancer, frailty and severe sarcopenia: a case report. Pelvic Surgery and Oncology. 2023; 13(2): 60–65. (in Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-60-65. EDN: DNUABV.
31. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Перескоков С.В., Козыревский М.А., Афуны Л.С. Факторы риска и их влияние на состоятельность колоректального анастомоза. Современные проблемы науки и образования. 2018; (4): 141. [Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Pereskokov S.V., Kozzyrevskiy M.A., Afunts L.S. Risk factors and their impact on the viability of a colorectal anastomosis. Modern Problems of Science and Education. 2018; (4): 141. (in Russian)]. EDN: MGDWMT.

Поступила/Received 24.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 19.08.2025

Принята к публикации/Accepted 29.08.2025

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). ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Павлов Максим Олегович, студент V курса, медицинский факультет, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 9916-7857. ORCID: 0009-0000-9695-1238.

Алиева Гунел Гафаровна, студентка V курса, медицинский факультет, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0006-9806-8987.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование.

Павлов Максим Олегович: сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Алиева Гунел Гафаровна: сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи.

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

Финансирование

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

Evgeny A. Toneev, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Surgical Department of Thoracic Oncology, Regional Clinical Oncology Hospital; Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Maxim O. Pavlov, 5th-year student, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0000-9695-1238.

Gunel G. Alieva, 5th-year student, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0006-9806-8987.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeny A. Toneev: concept and design of the study, collection and processing of material, analysis of the obtained data, writing of the text, editing.

Maxim O. Pavlov: collection and processing of material, analysis of the obtained data, writing of the text.

Gunel G. Alieva: collection and processing of material, analysis of the obtained data, writing of 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

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: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-66-81
УДК: 616.155.392.8-08



Для цитирования: Перепечаева М.Л., Горева О.Б., Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю. Кластер miR-17-92 и miR-203A как предикторы течения хронического миелолейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 66–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-66-81
For citation: Perepechaeva M.L., Goreva O.B., Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu. miR-17-92 and miR-203A clusters as predictors of the clinical course of chronic myeloid leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 66–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-66-81

КЛАСТЕР miR-17-92 И miR-203A КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

М.Л. Перепечаева¹, О.Б. Горева¹, А.С. Лямкина², Т.И. Поспелова²,
А.Ю. Гришанова¹

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52

Аннотация

Введение. В терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в настоящее время повсеместно применяются ингибиторы тирозинкиназ, и прогрессирование заболевания часто связано с развитием резистентности к ним. Существует потребность в дополнительных инструментах контроля терапии, и таковыми могут стать уровни экспрессии определенных микроРНК (miR). **Цель исследования** – оценка уровня экспрессии miR-203a и miR-17-92 в костном мозге и субстратах периферической крови – лимфоцитах, плазме и внеклеточных везикулах у пациентов с ХМЛ с разными характеристиками патологического процесса и врачебного вмешательства. **Материал и методы.** Образцы крови и костного мозга 56 пациентов с диагнозом ХМЛ были взяты из Городского гематологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» с 2016 по 2017 гг. Уровень экспрессии miR оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan. **Результаты.** В костном мозге и лимфоцитах крови уровень экспрессии miR-17, miR-18a и miR-20a оказался выше у пациентов в фазе акселерации (ФА) по сравнению с хронической фазой (ХФ), а также у больных с неблагоприятным прогнозом. Уровень экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме был выше у пациентов с ХФ по сравнению с бластным кризом (БК) и у пациентов с благоприятным прогнозом. Уровень экспрессии miR-19a был выше у пациентов с благоприятным прогнозом в микровезикулах, а уровень экспрессии miR-203 был выше у пациентов с благоприятным прогнозом в микровезикулах и плазме крови. Также экспрессия miR-203 оказалась существенно выше в микровезикулах у пациентов, достигших большого молекулярного ответа (БМО). **Заключение.** Наиболее перспективными в плане возможного практического применения представляются miR-17, miR-18a и miR-20a в костном мозге и лимфоцитах, miR-19a и miR-19b в плазме крови, а также miR-203 в плазме крови и в микровезикулах.

Ключевые слова: ХМЛ, miR-203a, miR-17-92, внеклеточные везикулы, лимфоциты, периферическая кровь, костный мозг, фазы ХМЛ, прогноз ХМЛ.

miR-17-92 AND miR-203A CLUSTERS AS PREDICTORS OF THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

M.L. Perepechaeva¹, O.B. Goreva¹, A.S. Lyamkina², T.I. Pospelova²,
A.Yu. Grishanova¹

¹Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2/12, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Background. Tyrosine kinase inhibitors are now widely used for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), and disease progression is often linked with the development of resistance to these drugs. There is a need for additional theranostic tools, and they may include expression levels of certain microRNAs (miR). **Purpose:** to study expression levels of miR-203a and of miR-17-92 cluster members in bone marrow and peripheral-blood components (lymphocytes, plasma, and extracellular vesicles) from CML patients with various clinical characteristics and treatment responses. **Material and Methods.** Blood and bone marrow samples were collected from 56 patients having a CML diagnosis from the City Hematology Center at the government-funded healthcare institution (Novosibirsk Oblast) City Clinical Hospital No. 2 from the years 2016 to 2017. Expression levels of miRNAs were quantified by reverse-transcription real-time PCR according to the TaqMan principle. **Results.** In bone marrow and blood lymphocytes, expression levels of miR-17, miR-18a, and miR-20a were higher in patients in the acceleration phase (FA) as compared to the chronic phase (CF) and in patients with an unfavorable prognosis. In plasma, expression levels of miR-19a and miR-19b were higher in patients with CF compared to the blast crisis (BC) phase and higher in patients with a favorable prognosis. MiR-19a expression was also higher in extracellular vesicles of patients with a favorable prognosis, and miR-203 expression was higher in patients with a favorable prognosis in extracellular vesicles and in blood plasma. Furthermore, miR-203 expression proved to be significantly greater in extracellular vesicles of patients who achieved a major molecular response. **Conclusion.** MiR-17, miR-18a, and miR-20a in bone marrow and lymphocytes seem to be the most promising for the possible practical application, and the same is true for miR-19a and miR-19b in blood plasma and miR-203 in blood plasma and extracellular vesicles.

Key words: CML, miR-203a, miR-17-92, extracellular vesicles, lymphocytes, peripheral blood, bone marrow, CML phase, CML prognosis.

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), по международной классификации – chronic myeloid leukemia [1], представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических стволовых клеток, в основе которой лежит хромосомная мутация t(9;22)(q34;q11) (так называемая филадельфийская (Ph) хромосома). В результате данной транслокации формируется химерный ген *BCR::ABL1* [2, 3]. Белковый продукт гена *BCR::ABL1* – тирозинкиназа с аномально повышенной активностью, регулирует сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [2, 3].

В развитии ХМЛ выделяют 3 фазы, первую (начальную) из которых называют хронической (ХФ), затем следует фаза акселерации (ФА) – более продвинутый этап развития патологического процесса, начало прогрессирования заболевания. Бластный криз (БК) является последней и самой агрессивной стадией ХМЛ, а начало болезни с БК – неблагопри-

ятный прогностический признак. На этой стадии медианная продолжительность жизни пациента составляет 6–12 мес [2, 3].

После появления таргетных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), таких как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб и асциминиб, частота прогрессирования заболевания в позднюю фазу снизилась, и сейчас 10-летняя выживаемость при ХМЛ составляет 80–90 % [4]. При постоянном приеме ИТК опухолевый клон подвергается редукции, риск прогрессирования заболевания снижается. Основной целью терапии является достижение большого молекулярного ответа – благоприятного фактора длительной выживаемости [2].

При терапии ИТК основной проблемой является развитие резистентности к терапии, обусловленной, в первую очередь, появлением дополнительных хромосомных aberrаций гена *BCR::ABL1*. В этом случае заболевание прогрессирует и переходит из моноклоновой фазы (ХФ) в поликлоновую (ФА и БК) [4]. Для улучшения результатов общей и бессобытийной выживаемости при ХМЛ рекомендуется регулярный контроль эффективности терапии

и переход больного на следующую линию ИТК в случае появления неблагоприятных признаков резистентности к терапии и прогрессирования гемобластоза. Контроль терапии в настоящее время осуществляют путем проведения общего развернутого анализа крови, цитологического и цитогенетического исследования мазка костного мозга, молекулярно-цитогенетического исследования методом FISH, исследования экспрессии *BCR::ABL1* (соотношение *BCR-ABL1/ABL1*) [2].

микроРНК (miR) – класс небольших некодирующих РНК, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов и широкого спектра биологических процессов, включая канцерогенез и метастазирование, активно участвуют в патогенезе злокачественных новообразований человека [5]. miR посттранскрипционно регулируют работу генов, взаимодействуя с определенными мРНК, включая их деградацию и репрессию трансляции [5].

За последние годы достигнут серьезный прогресс в определении функций различных miR, для которых идентифицируются «рабочие» молекулярные мишени в случае разных заболеваний, в разных типах тканей и т.п. Одной из проблем является множественность мишеней, управляемых каждой miR, что часто дает неоднозначную картину. Однако считается, что miR могут быть надежным диагностическим инструментом, в достаточной степени отвечая таким критериям биомаркеров, как доступность, специфичность и чувствительность. Важную роль в малоинвазивной диагностике отводят циркулирующим miR, которые выделяются в кровь и другие биологические жидкости из патологического очага [6].

При необходимости регулярного мониторинга течения заболевания либо ответа на терапию, как при ХМЛ, профилирование экспрессии miR может стать ценным диагностическим маркером, наряду с цитогенетическим исследованием и молекулярно-генетическим исследованием, либо войти в комплекс диагностических инструментов при ведении пациентов с ХМЛ. miR достаточно стабильны в жидкостях организма, и их уровень экспрессии может быть измерен с помощью ОТ-ПЦР [7], и, таким образом, miR могут иметь хороший потенциал в качестве биомаркера течения и ответа на лечение при ХМЛ.

Кластер miR-17-92 расположен в геноме человека на хромосоме 13 и включает miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92a [8]. Кластер miR-17-92 регулирует множество генов-мишеней и многие клеточные процессы. Гены кластера miR-17-92 играют роль онкогена либо опухолевого супрессора в зависимости от типа ткани и клеточного контекста [8–10]. Этот кластер отсутствует при раке яичников, молочной железы и кожи [9], но активирован при лимфомах человека и описан как распространенный сайт вставки ретровирусов [9]. Сообщалось, что miR-17-92 воздействует на

ряд генов-супрессоров опухолей, способствуя развитию опухоли [11]. Среди генов-мишеней miR-17-92 – антиапоптотические факторы: *MCL1*, *BCL2* и *BCL2L10*; проапоптотические факторы: *BID*, *BCL2L1* и каспаза 8; регуляторы клеточного цикла: *E2F1*, белок ретинобластомы *RBI*, мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок *ATM*, *CCND1*, трансформирующий фактор роста бета *TGFβ*; супрессор опухоли фосфатаза *PTEN* и ряд других [12–14].

miR-17-92 играют патогенную роль в развитии различных лейкозов. Они регулируются химерной тирозинкиназой *BCR::FGFR1*, усиливая пролиферацию клеток, подавление апоптоза и развитие агрессивных гемобластозов, связанных с аномалиями *FGFR1* (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, Т- или В-клеточные лимфомы) [15]. miR-17-92 способствуют пролиферации и выживанию клеток, влияя на *CDKN1A* и *PTEN* при гемобластозах. Обратная корреляция уровней экспрессии наблюдается между miR-17-92 и *CDKN1A* и *PTEN* у пациентов с хроническим лимфолейкозом [15]. Кластер miR-17-92 является онкогеном, ассоциированным с ХМЛ. Экспрессия кластера miR-17-92 повышена в лейкоэмических CD34⁺ клетках ХМЛ [11]. Члены кластера miR-17-92 действуют как опухолевые промоторы *BCR::ABL1* через фактор транскрипции c-мус [11, 16, 17]. *BCR::ABL1* индуцирует экспрессию гена *c-MYC*, который необходим для трансформации *BCR::ABL1* при ХМЛ [18].

С использованием мышинной модели трансплантации опухолевых гемопоэтических стволовых клеток *BCR::ABL1*-позитивных показано, что miR-17-92 способствует развитию ХМЛ путем ингибирования белка A20 и активации ядерного фактора-κВ (NF-κB) [17]. Активация NF-κB характерна для большинства злокачественных новообразований и играет важную роль в развитии ХМЛ [19]. A20 действует как супрессор опухоли, способствуя усилению апоптоза и остановке роста клеток в лейкоэмических CD34⁺ клетках ХМЛ, а его ингибирование способствует пролиферации и выживанию клеток опухолевого клона [19].

Сообщалось, что несколько членов кластера miR-17-92, особенно miR-17 и miR-20, участвуют в регуляции клеточного цикла, но действуют ли они как активаторы или ингибиторы, зависит от клеточного контекста [10]. Показано, что miR-92a1-5p способствует прогрессированию ХМЛ, подавляя экспрессию и активность белка MLKL, участвуя в посттранскрипционной регуляции ключевых генов некроптоза (программируемой некротической гибели клетки, сопровождаемой активацией взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-3) [16].

miR-203 расположена на хромосоме 14q32.33 и впервые была выявлена как участвующая в гомеостазе кожи и врожденного иммунитета;

аберрантная экспрессия miR-203 связана с прогрессированием иммунных нарушений, нейродегенерацией и раком [20, 21]. miR-203 играет важную роль в росте, миграции и инвазии опухолевых клеток, способствует аномальной пролиферации, инвазии и метастазированию [22]. Мишени miR-203 участвуют в путях апоптоза, воздействуя на Bcl-2-подобный белок 2 (Bcl2l2), диацилглицеролкиназу бета (Dgkb), митоген-активируемую киназу 10 (Mapk10), визининоподобный белок 1 (Vsnl1); в NF-κB-зависимых воспалительных путях – на IL-24 и IL-8, адапторный белок MyD88, белок SOCS3 [20]. Показано, что miR-203 может быть как онкогеном, так и супрессором опухоли даже в пределах одного типа злокачественных новообразований. Например, снижение экспрессии miR-203 усиливает рост и метастазирование карциномы почек за счет сверхэкспрессии FGF2 [23], но при той же карциноме почек miR-203 может играть роль супрессора опухоли, действуя как блокатор сигнального пути PI3K/AKT, ингибируя *CAVI* и подавляя эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию и инвазию раковых клеток [24].

При ХМЛ miR-203a является антионкогеном. Подавление экспрессии miR-203a коррелирует с появлением опухолевого клона и прогрессированием ХМЛ [25]. Экспрессия miR-203a обладает противоопухолевым действием: улучшает чувствительность человеческих клеток ХМЛ K562 к химиотерапевтическим препаратам [26]. Сообщается, что транскрипционный фактор EGR1 положительно регулирует экспрессию miR-203a, генами-мишенями которой являются проонкогенные белок опухоли Вильмса 1 (*WT1*), *BM1* и белок-ингибитор апоптоза *XIAP* [27]. И, таким образом, EGR1, положительно влияя на экспрессию miR-203a, ослабляет ингибирующее действие miR-203a на трансляцию генов-мишеней (*WT1*, *BM1* и *XIAP*) и влияет на пролиферацию клеток K562 [27].

В *BCR::ABL1*-положительных клеточных линиях ХМЛ происходит подавление экспрессии miR-203 по различным генетическим и эпигенетическим механизмам, таким как гиперметилирование промотора miR-203 [28]. Иматиниб вызывает деметилирование промоторной области miR-203, что приводит к подавлению экспрессии *BCR::ABL1*, в результате снижается пролиферация опухолевых клеток [25]. Повышение экспрессии miR-203 в клетках BaF3-BCR::ABL1 с устойчивой к иматинибу мутацией T315I ингибирует рост опухоли и повышает чувствительность к иматинибу [29].

Целью исследования явилось выявление возможных закономерностей различий уровня активности гена miR-203a, в основном известной как антионкогенная miR и miRs, принадлежащих к кластеру miR-17-92: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, и miR-92a, являющихся при

ХМЛ проонкогенными miR, в субстратах крови и костном мозге у пациентов с ХМЛ в зависимости от фазы и прогноза заболевания и ответа на лечение, ряда клинических и лабораторных показателей. Вовлеченность miR-203a и miR-17-92 в патогенез ХМЛ в целом известна, но информации о связи изменений уровня их экспрессии и динамики патологического процесса недостаточно.

Материал и методы

В работе использовали образцы клинического материала (периферическая кровь и костный мозг) 56 пациентов, которые проходили лечение в отделении гематологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» с 2016 по 2017 г. Всем пациентам был поставлен диагноз ХМЛ. Диагностика ХМЛ и показания к началу терапии определялись в соответствии с международными критериями ELN 2013 г. и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического миелолейкоза [30–32]. Среди больных было 40 женщин (средний возраст – 54 ± 15 лет) и 16 мужчин (средний возраст – 53 ± 15 лет). У большинства пациентов ($n=50$) наблюдалась хроническая фаза заболевания (ХФ), у 3 – фаза акселерации (ФА) и у 3 больных – фаза бластного криза (БК).

Прогноз ХМЛ определялся, исходя из группы риска, определенной согласно международным индексам прогноза Sokal (прогноз прогрессирования в ФА и БК) либо EUTOS (прогноз достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) к 18 мес терапии иматинибом) [33]. Также прогноз определялся как неблагоприятный при наличии ФА либо БК. Среди пациентов было 33 человека с благоприятным прогнозом, 15 – с промежуточным, 8 – с неблагоприятным прогнозом. У 47 пациентов на момент забора биоматериала показатели гемограммы и миелограммы были в норме, клинические проявления заболевания отсутствовали. У двоих отмечалась анемия, из них у одного – панцитопения и низкая клеточность по результату миелограммы. У 7 пациентов наблюдался лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы, гиперклеточность костного мозга за счет клеток миелоидного ряда, при этом у 2 из 7 больных дополнительно наблюдался бластоз в костном мозге более 20 %. Сопутствующей патологии у 18 пациентов не отмечено, у остальных самым распространенным сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия ($n=26$), а также другая патология сердечно-сосудистой системы ($n=11$) и желудочно-кишечного тракта ($n=12$).

Пациенты получали ингибиторы тирозинкиназы (ИТК): иматиниб ($n=47$), дазатиниб ($n=5$) или нилотиниб ($n=1$), первичные больные в ХФ ($n=3$) получали химиотерапию (гидроксикарбамид). У 31 пациента достигнут большой молекулярный

Таблица/Table

Последовательности олигонуклеотидов для проведения ОТ-ПЦР
Oligonucleotide sequences for reverse-transcription PCR

miR	Тип/Type	Последовательность/Sequence (5'→3')
miR-203a-3p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCTAGTGGT
	Прямой/Forward	GCCGCGTGAATGTTTAGG
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTAGTGGT[BHQ-1]
miR-17-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCTACCTGC
	Прямой/Forward	GCCGCCAAAGTGCTTACAGT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTACCTGC[BHQ1]
miR-18a-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCTATCTGC
	Прямой/Forward	GCCGCTAAGGTGCATCTAGT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTATCTGC[BHQ1]
miR-19a-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTTGTAGTGC
	Прямой/Forward	GCCGCAGTTTGCATAGTT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACTGTAGTGC[BHQ1]
miR-19b1-3p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTTCACTTTT
	Прямой/Forward	GCCGCTGTGCAAATCCATGC
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACTCACTTTT[BHQ1]
miR-20a-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCTACCTGC
	Прямой/Forward	GCCGCTAAAGTGCTTATAGT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTACCTGC[BHQ1]
miR-92a1-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTAGCATTGC
	Прямой/Forward	GCCGCAGGTTGGGATCGGTT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACAGCATTGC[BHQ1]
RNU6-1	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACGGCCATGC
	Прямой/Forward	GCCGCATACAGAGAAGATTA
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACGGCCATGC[BHQ1]
	Обратный (общий)/Reverse (common)	AGTGCAGGGTCCGAGGTA

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

ответ (БМО, снижение экспрессии *BCR::ABL1* ниже уровня 0,1 %); у 7 пациентов – полный цитогенетический ответ (ПЦО, характеризующийся отсутствием Ph-хромосомы при стандартном цитогенетическом исследовании). У 9 больных получен клиничко-гематологический ответ (КГО, отсутствие лишь клинических симптомов и изменений в гемограмме). У 9 пациентов не получено ответа на терапию.

Забор материала, выделение моноклеаров костного мозга, лимфоцитов крови, плазмы крови и микровезикул из плазмы крови производили аналогично нашему предыдущему исследованию [34]. Выделение суммарной РНК, постановку реакции обратной транскрипции и оценку экспрессии генов также проводили аналогично исследованию [34]. Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице. В качестве эталонного гена использовали малую ядерную РНК U6. Последовательности микроРНК взяты из miRBase (<http://www.mirbase.org>), последовательность малой ядер-

ной РНК U6 – из базы данных Nucleotide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan проводили на оборудовании iCycler CFX96 real-time PCR detection system (Bio-Rad Laboratories, USA) аналогично исследованию [34]. Каждый образец амплифицировали трижды. Для оценки экспрессии применялся показатель ΔCT [35].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета STATISTICA software и MS Excel. Характер распределения данных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса. Для оценки значимости различий групп использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни либо только критерий Манна–Уитни. При демонстрации результатов в виде $X \pm m$ показатель вариабельности m представлен как среднеквадратичное отклонение. Значения уровня экспрессии

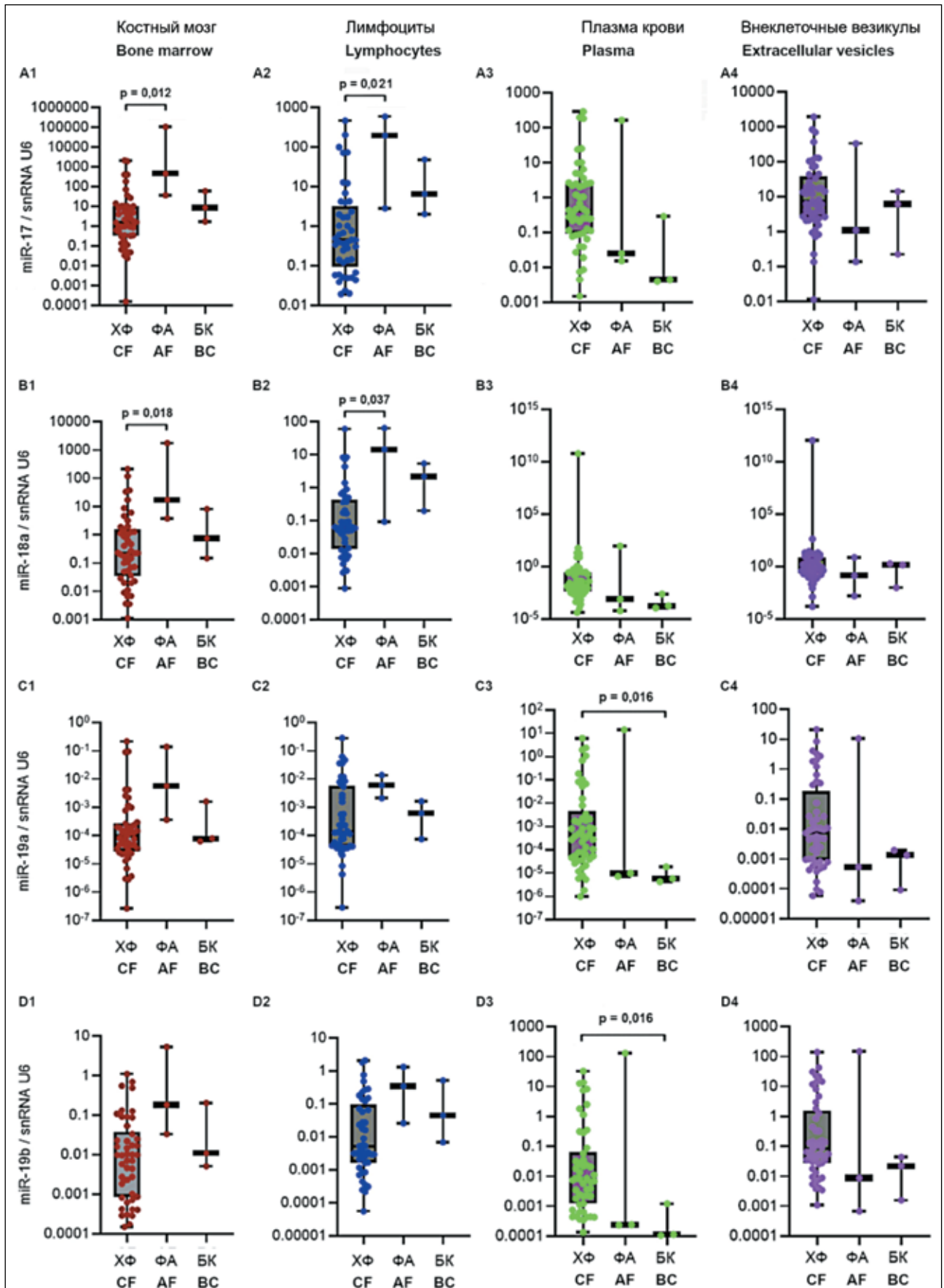


Рис. 1. См. стр. 72

Fig. 1. P. 72

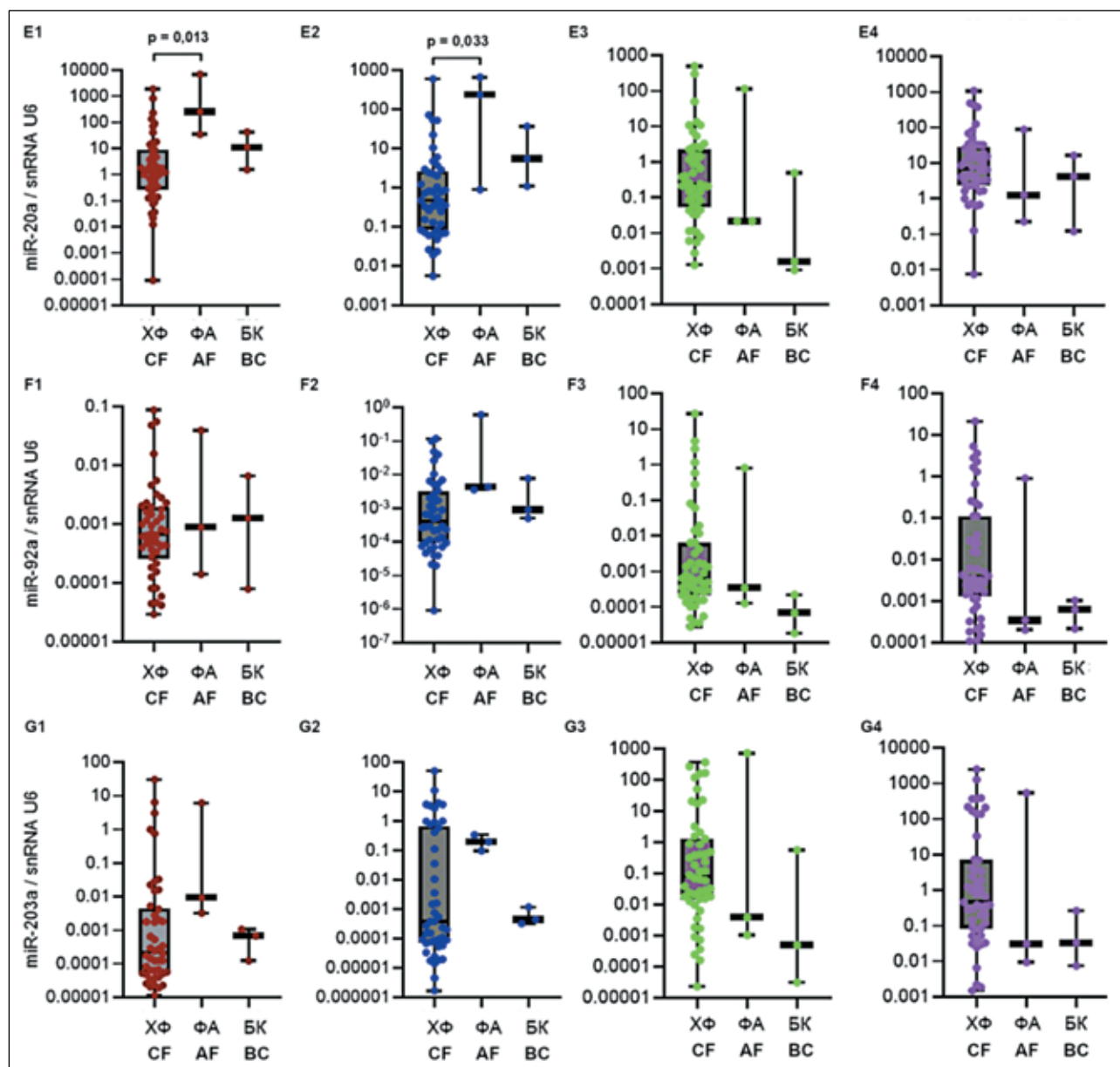


Рис. 1. Уровень экспрессии miR-17-92 (A-F) и miR-203a (G) в костном мозге и лимфоцитах периферической крови у пациентов с различными фазами заболевания. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей, минимального и максимального значений относительного уровня экспрессии. Хроническая фаза (ХФ) – n=45–50, фаза акселерации (ФА) – n=3, бластный криз (БК) – n=3; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Expression levels of miR-17-92 (A-F) and miR-203a (G) in bone marrow and peripheral blood lymphocytes in groups of patients having different phases of the disease. The data are presented as a median with 25–75th percentiles and minimal and maximal relative expression levels. Chronic phase (CF): n=45–50, acceleration phase (AF): n=3, and blast crisis (BC): n=3; created by the authors

miR-17-92 и miR-203 представлены как медиана и 1 и 3 кватили (Me (Q1; Q3)).

Результаты

Нами проанализированы уровни экспрессии miR-17-92 (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92a) и miR-203a в плазме, лейкоцитах и микровезикулах крови и костном мозге у пациентов с ХМЛ в различных фазах заболевания и с разным прогнозом течения заболевания, ответом на терапию, нормальной или патологической

миелограммой и ОАК, наличием клинической симптоматики и сопутствующих заболеваний. Дизайн исследования не предусматривал сравнение со здоровым контролем.

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-17-92 и miR-203a с разными фазами ХМЛ. На рис. 1 представлены значения относительного уровня экспрессии кластера miR-17-92: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92a и miR-203a в костном мозге, лимфоцитах, плазме крови и внеклеточных везикулах у пациентов с

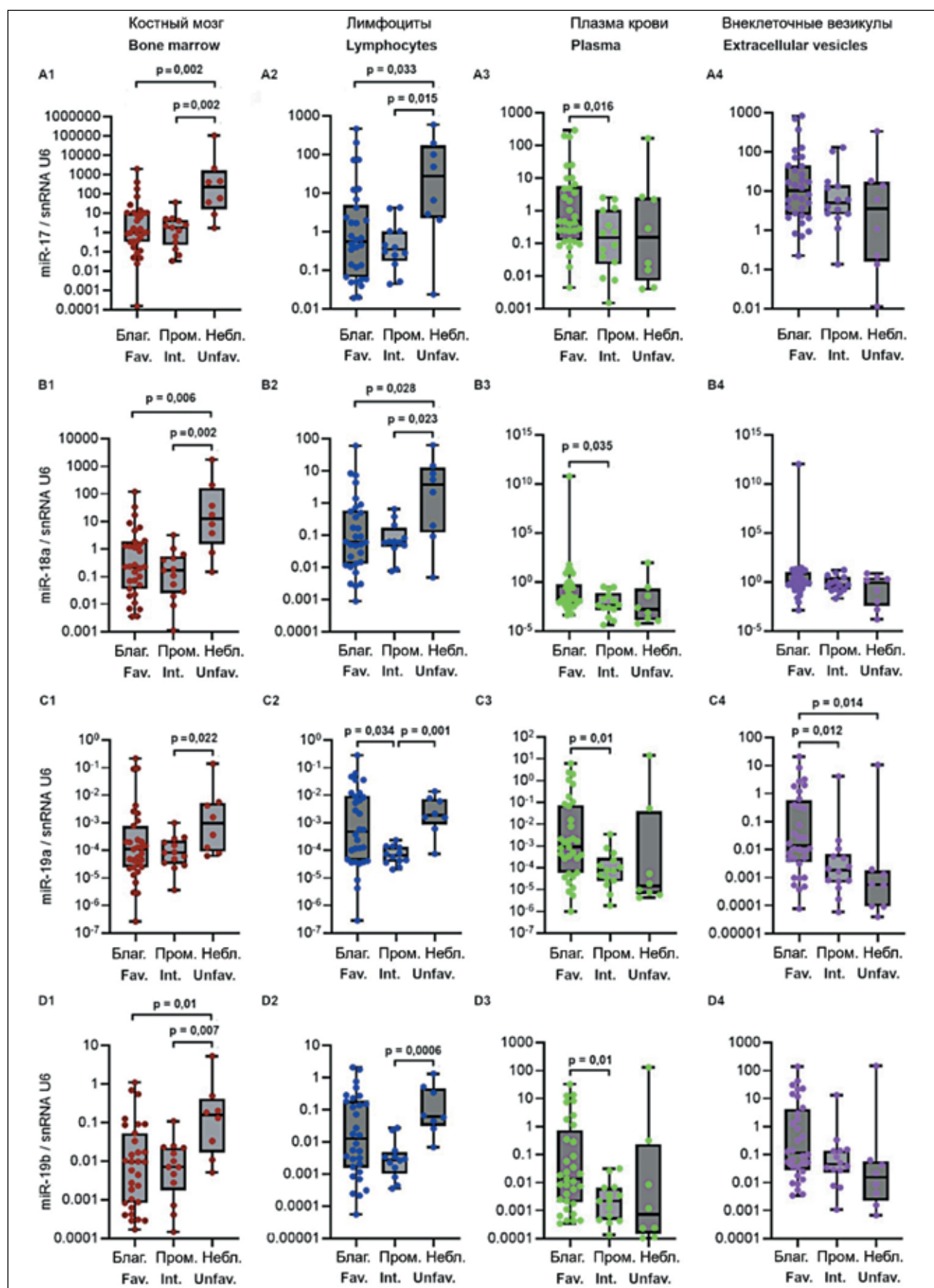


Рис. 2. См. стр. 74

Fig. 2. P. 74

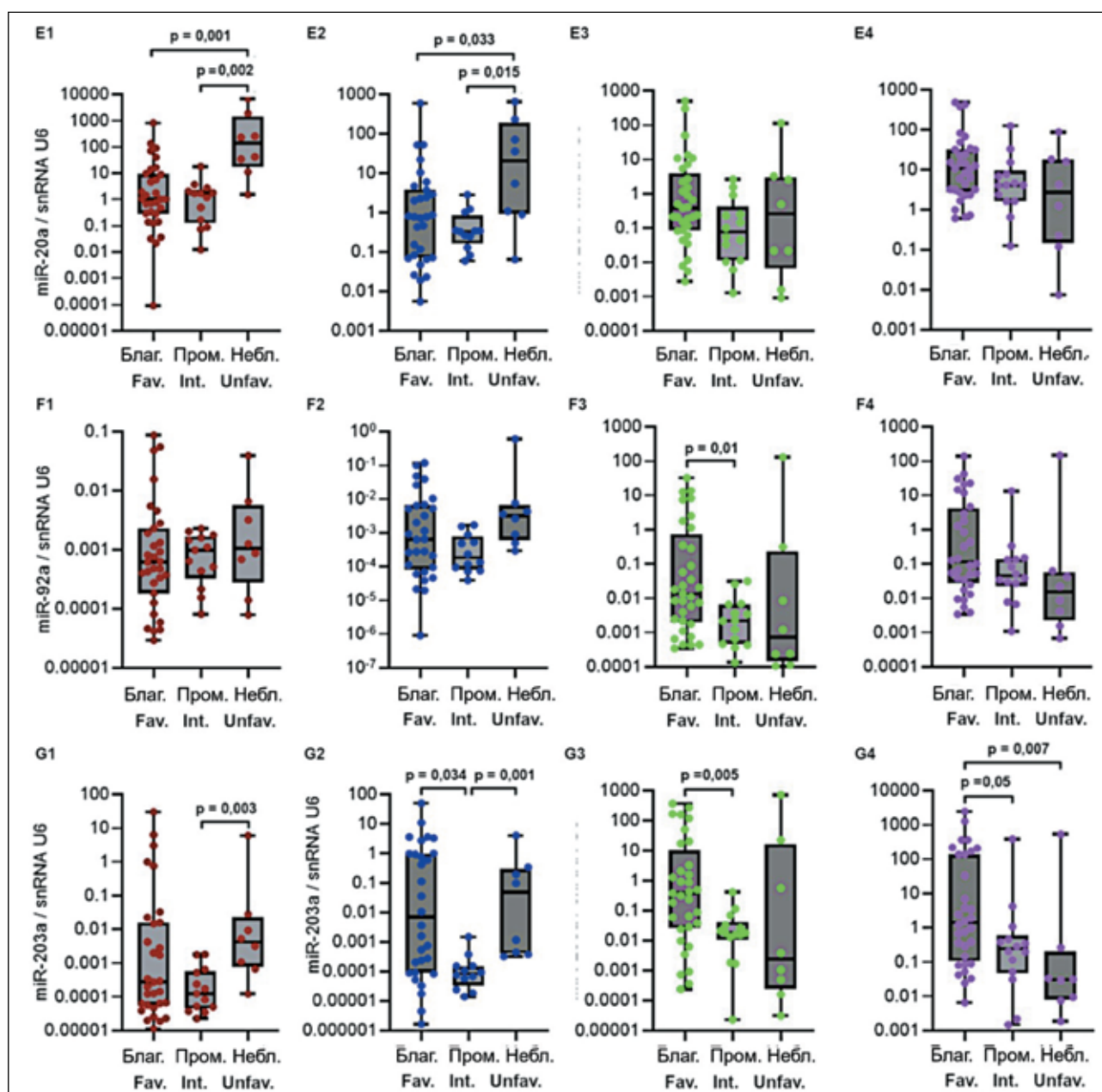


Рис. 2. Уровень экспрессии miR-17-92 (A-F) и miR-203a (G) в костном мозге и лимфоцитах периферической крови в группах пациентов с различным прогнозом заболевания. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей, минимального и максимального значений относительного уровня экспрессии. Благоприятный прогноз (благ.) – n=27–33, промежуточный прогноз (пром.) – n=12–15, неблагоприятный прогноз (небл.) – n=8; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Expression levels of miR-17-92 (A-F) and miR-203a (G) in bone marrow and peripheral blood lymphocytes in groups of patients having different prognoses of CML. The data are presented as a median with 25–75th percentiles and minimal and maximal relative expression levels. Favorable prognosis (fav.): n=27–33, intermediate prognosis (int.): n=12–15, and unfavorable prognosis (unfav.): n=8; created by the authors

разной фазой заболевания. Оценка показала значимые различия для экспрессии miR-17 – в костном мозге ($p=0,022$), в лимфоцитах ($p=0,016$); для miR-18a – в костном мозге ($p=0,046$), в лимфоцитах ($p=0,022$); для miR-20a – в костном мозге ($p=0,02$), в лимфоцитах ($p=0,025$). Также выявлены значимые различия для экспрессии miR-19a ($p=0,048$) и miR-19b ($p=0,04$) в плазме крови.

Далее проведено попарное сравнение между группами пациентов с ХМЛ, разделенными на основании наблюдаемой фазы заболевания. Оценка

показала достоверность различий уровня экспрессии miR-17 (рис. 1A1, 1A2), miR-18a (рис. 1B1, 1B2) и miR-20a (рис. 1E1, 1E2) между группами ХФ и ФА в костном мозге и лимфоцитах крови. Уровень miR в ФА был выше, чем в ХФ, и при БК имел тенденцию к снижению, не доходя до уровня ХФ. Также попарное сравнение показало достоверность различий уровня экспрессии miR-19a (рис. 1C3) и miR-19b (рис. 1D3) между группами ХФ и БК в плазме крови. Уровень miR-19a и miR-19b при БК был ниже, чем в ХФ.

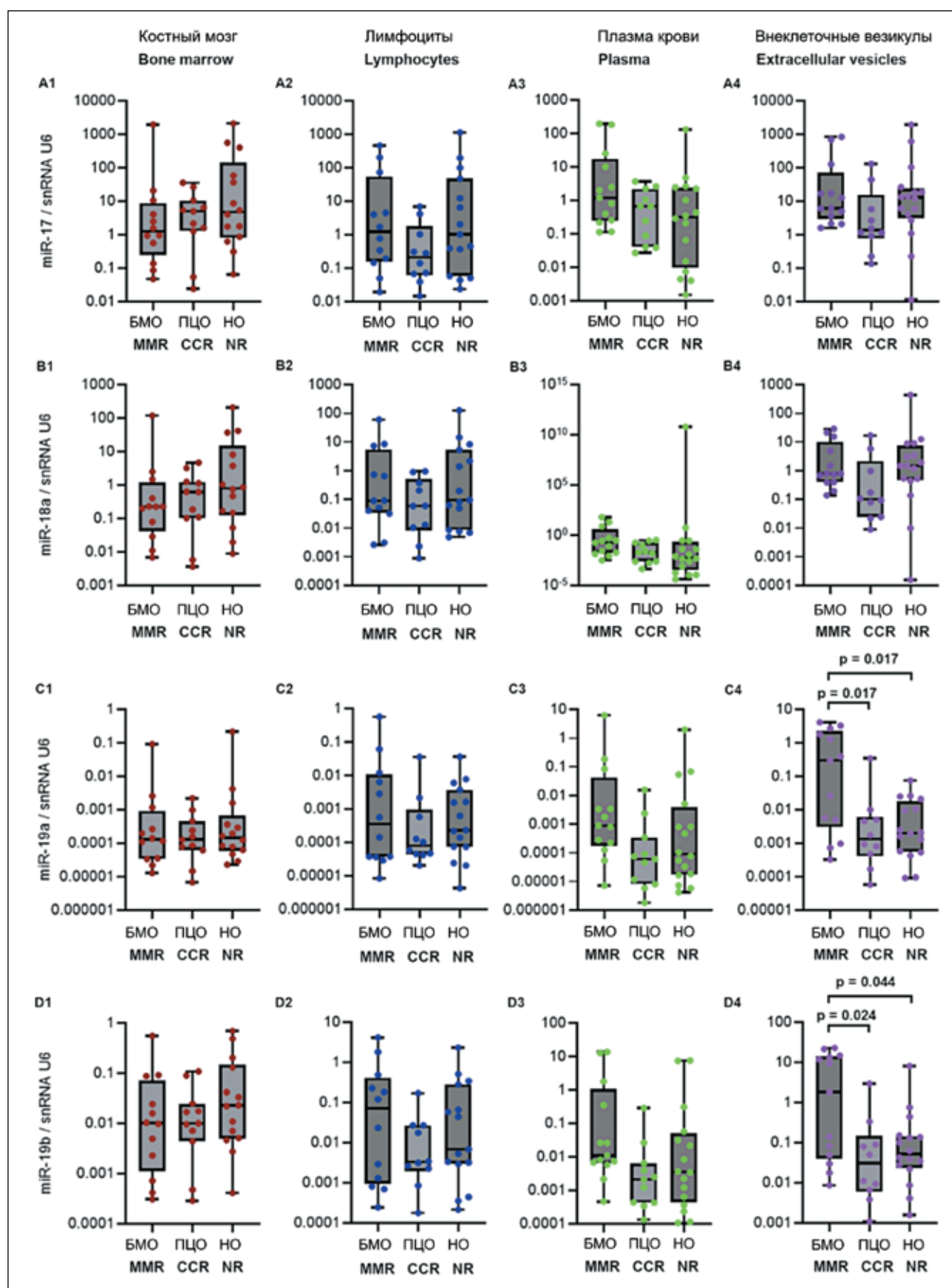


Рис. 3. См. стр. 76.
Fig. 3. P. 76

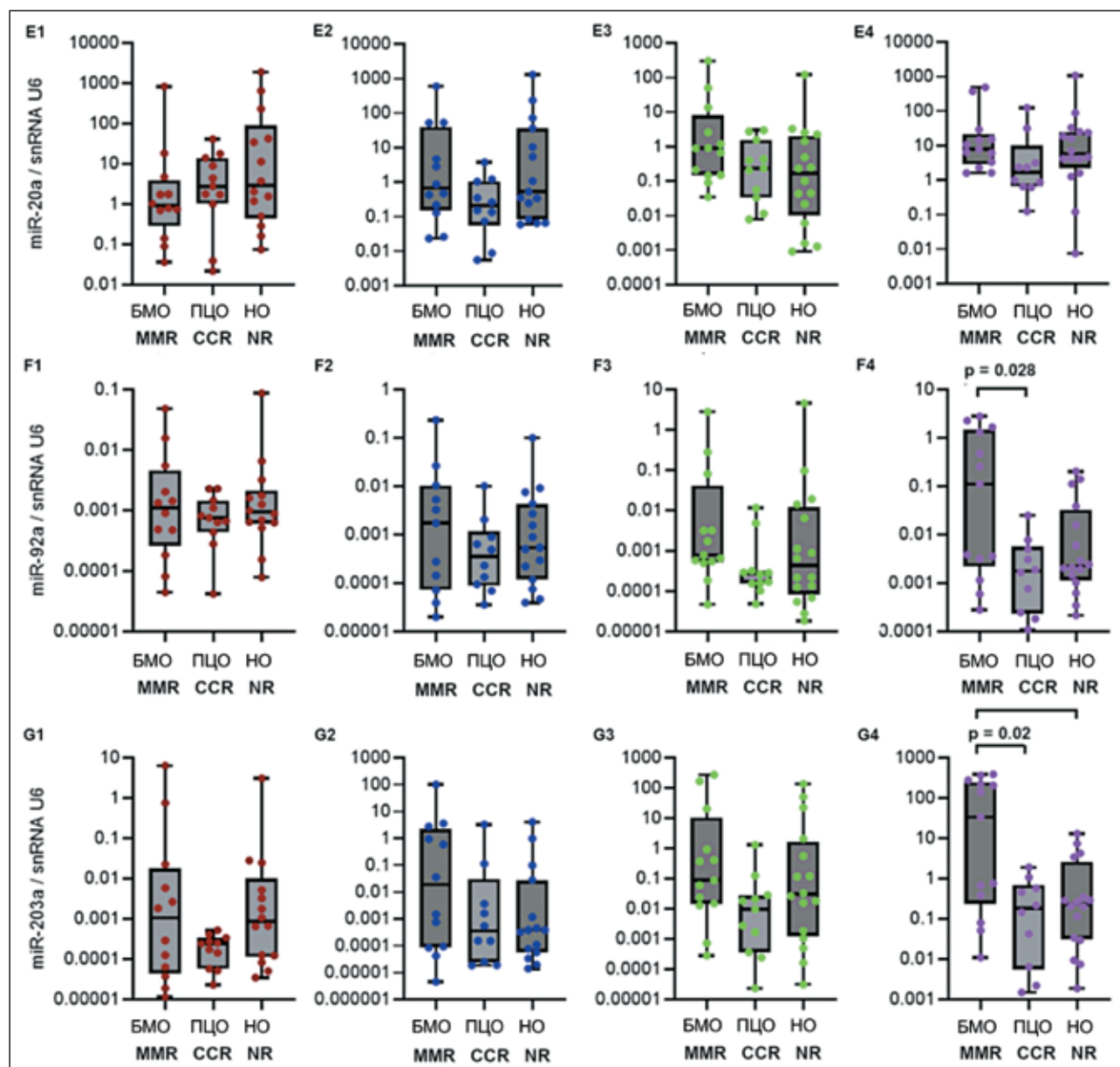


Рис. 3. Уровень экспрессии miR-17-92 (A-F) и miR-203a (G) в костном мозге и лимфоцитах периферической крови в группах пациентов с разным ответом на терапию. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей, минимального и максимального значений относительного уровня экспрессии. Большой молекулярный ответ (MMR) – n=12–13, полный цитогенетический ответ (CCR) – n=10–11, нет ответа – n=14–16; рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Expression levels of miR-17-92 (A-F) and miR-203a (G) in bone marrow and peripheral blood lymphocytes from groups of patients with different responses to treatment. The data are given as a median with 25–75th percentiles and minimal and maximal relative expression levels. Major molecular response (MMR): n=12–13, complete cytogenetic response (CCR): n=10–11, and no response (NR) to treatment: n=14–16; created by the authors

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-17-92 и miR-203a с прогнозом ХМЛ. На рис. 2 представлены значения уровня экспрессии miR-17-92 и miR-92a и miR-203a в костном мозге, лимфоцитах, плазме крови и внеклеточных везикулах у пациентов с разным прогнозом заболевания. Показаны значимые различия для экспрессии miR-17 – в костном мозге ($p=0,0028$), в лимфоцитах ($p=0,041$), в плазме крови ($p=0,04$); для miR-18a – в костном мозге ($p=0,0049$), в лимфоцитах ($p=0,049$), в плазме крови ($p=0,048$); для miR-19a – в костном мозге ($p=0,086$), в лимфоцитах ($p=0,014$), в плаз-

ме крови ($p=0,017$), во внеклеточных везикулах ($p=0,005$); для miR-19b – в костном мозге ($p=0,017$), в лимфоцитах ($p=0,009$), в плазме крови ($p=0,019$); для miR-20a – в костном мозге ($p=0,002$), в лимфоцитах ($p=0,034$); для miR-92a – в плазме крови ($p=0,007$), во внеклеточных везикулах ($p=0,081$); для miR-203 – в костном мозге ($p=0,04$), в лимфоцитах ($p=0,004$), в плазме крови ($p=0,018$), во внеклеточных везикулах ($p=0,008$).

Далее проведено попарное сравнение между группами пациентов с ХМЛ, разделенными на основании прогноза заболевания. В костном мозге

выявлены значимые различия уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19b и miR-20a между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A1, 2B1, 2D1, 2E1), а также уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-203a между группами с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A1, 2B1, 2C1, 2D1, 2E1, 2G1).

В лимфоцитах оценка показала значимость различий уровня экспрессии miR-17, miR-18a и miR-20a между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A2, 2B2, 2E2), уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-203a – между группами с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A2, 2B2, 2C2, 2D2, 2E2, 2G2) и уровня экспрессии miR-19a и miR-203a (рис. 2C2, 2G2) – между группами с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Попарное сравнение выявило значимые различия в плазме крови уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-92a и miR-203a между группами с благоприятным и нейтральным прогнозом (рис. 2A3, 2B3, 2C3, 2D3, 2F3, 3G3). Во внеклеточных везикулах оценка выявила значимые отличия уровня экспрессии miR-19a и miR-203a в группах с благоприятным прогнозом от групп с нейтральным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2C4, 2G4) – уровень miR при благоприятном прогнозе был выше.

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-17-92 и miR-203a с ответом на терапию ХМЛ. На рис. 3 представлены значения уровня экспрессии miR-17-92 и miR-92a и miR-203a в костном мозге, лимфоцитах, плазме крови и внеклеточных везикулах у пациентов с разным ответом на терапию ХМЛ. Выявлены значимые различия для экспрессии miR-19a ($p=0,018$), miR-19b ($p=0,034$), miR-92a ($p=0,04$) и miR-203 ($p=0,017$) во внеклеточных везикулах. Далее проведено попарное сравнение между группами пациентов с ХМЛ, разделенных на основании достигнутого ответа на терапию. Во внеклеточных везикулах выявлены значимые различия уровня экспрессии miR-19a, miR-19b, miR-92a и miR-203a между группами большого молекулярного ответа (БМО, MMR) и полного цитогенетического ответа (ПЦО, CCR) (рис. 3C4, 3D4, 3F4, 3G4), а также уровня экспрессии miR-19a, miR-19b и miR-203a между группами с БМО (MMR) и отсутствием ответа на терапию (рис. 3C4, 3D4, 3G4). Уровень экспрессии miR-19a, miR-19b, miR-92a и miR-203a был более высоким в группе БМО (MMR) по сравнению с ПЦО (CCR) и группой с отсутствием ответа на терапию.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что уровень экспрессии miR-17-92 и miR-203a связан с фазой ХМЛ – характеристикой, определяющей стадию заболевания, и прогнозом ХМЛ. В костном мозге

и лимфоцитах крови уровень экспрессии членов кластера miR-17-92 – miR-17, miR-18a и miR-20a оказывается выше у пациентов в ФА по сравнению с ХФ, а также выше при неблагоприятном прогнозе по сравнению с благоприятным и промежуточным прогнозом. Теоретически увеличение уровня экспрессии этих miR может быть маркером начала прогрессирования патологического процесса, перехода к ФА и ухудшения прогноза.

Уровень экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме оказывается выше у пациентов с ХФ по сравнению с БК и (среди других miR), выше у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с промежуточным. Уровень экспрессии miR-19a также выше во внутриклеточных везикулах у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с промежуточным и неблагоприятным. Возможно, снижение уровня экспрессии этих miR в плазме и внутриклеточных везикулах может быть маркером прогрессирования заболевания и ухудшения прогноза.

Уровень экспрессии miR-203 был достоверно повышен у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с больными с промежуточным прогнозом в плазме крови и в микровезикулах. Также экспрессия miR-203 оказалась существенной в микровезикулах у пациентов, достигших БМО, по сравнению с больными, у которых удалось получить только ПЦО или вообще не получен ответ на терапию.

Наблюдаемые тенденции прослеживаются и для тех miR, для которых значимых различий не выявлено. Возможно, тенденции станут достоверными закономерностями при увеличении размера выборки.

Согласно нашим данным, увеличение уровня экспрессии miR-17, miR-18a и miR-20a в лимфоцитах и костном мозге происходит в ФА. В литературе сообщалось, что в лейкоэмических CD34⁺ клетках при ХМЛ в ХФ, в отличие от фазы БК, повышена экспрессия кластера miR-17-92 по сравнению с нормальными CD34⁺ клетками. Уровень miR в ФА не исследовался [12].

miR-17, miR-18a и miR-20a имеют между собой структурное сходство, так что возможно ингибировать биосинтез всех трех единственным синтетическим соединением [36]. Возможно, и при прогрессировании ХМЛ на активацию этих трех miR влияет некая единственная молекула, уровень которой повышается при прогрессировании. Известно, что экспрессия кластера miR-17-92 повышена и связана с плохим прогнозом при остром миелоидном лейкозе [14], но относительно ХМЛ в литературе нет данных о прямой связи уровня miR-17-92 с прогнозом заболевания. Более высокий уровень miR-19a и miR-203a в лимфоцитах при неблагоприятном (у пациентов с высоким риском) и благоприятном (у пациентов с низким риском) прогнозе по сравнению с промежуточным (у пациентов с промежуточным риском) может отражать динамические процессы в опухоли.

Что касается miR-19a и miR-19b, одной из их прямых мишеней является фосфатаза PTEN. miR-19a и miR-19b ингибируют экспрессию *PTEN* путем связывания с 3'-UTR мРНК *PTEN* и активации передачи сигналов АКТ/р-АКТ [37]. *PTEN* является геном-супрессором опухоли при ХМЛ, индуцируя остановку клеточного цикла лейкозных клеток [38]. Наши результаты о снижении уровня экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме крови и при БК по сравнению с ХФ и при неблагоприятном прогнозе по сравнению с благоприятным, а также у больных без ответа на терапию по сравнению с больными, достигшими ПЦО и БМО, в микровезикулах в некоторой степени противоречат этим данным.

miR-203 достаточно широко изучена. Известно, что она регулирует уровни ABL1 и BCR::ABL1 и ингибирует пролиферацию клеток. Установлено, что избыточная экспрессия miR-203 снижает уровни слитых белков ABL1 и BCR::ABL1 ABL1-зависимым образом. Исследования показали, что miR-203 может служить новой мишенью для лечения ХМЛ. Иматиниб провоцирует деметилирование промоторной области miR-203, что приводит к низкой экспрессии целевых генов *BCR::ABL1* и потере пролиферации лейкозных клеток. miR-203 может контролировать уровни ABL1 у различных организмов. Далее высказано предположение, что miR-203 действует как супрессор опухоли, целью которого являются киназы как BCR::ABL1, так и ABL1, которая эпигенетически подавляется в клеточных линиях Ph-положительного лейкоза человека [39].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Minciacchi V.R., Kumar R., Krause D.S. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021; 10(1): 117. doi: 10.3390/cells10010117.
2. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., Schiffer C., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Deininger M.W., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Janssen J., Kantarjian H.M., Kim D.W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.X., Mayer J., Nicolini F., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rea D., Richter J., Rosti G., Rousselot P., Saglio G., Saussele S., Soverini S., Steegmann J.L., Turkina A., Zaritskey A., Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
3. Cross N.C.P., Ernst T., Branford S., Cayuela J.M., Deininger M., Fabarius A., Kim D.D.H., Machova Polakova K., Radich J.P., Hehlmann R., Hochhaus A., Apperley J.F., Soverini S. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023; 37(11): 2150–67. doi: 10.1038/s41375-023-02048-y.
4. Khoury J.D., Solary E., Abl O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., Bejar R., Berti E., Busque L., Chan J.K.C., Chen W., Chen X., Chng W.J., Choi J.K., Colmenero I., Coupland S.E., Cross N.C.P., De Jong D., Elghetany M.T., Takahashi E., Emile J.F., Ferry J., Fogelstrand L., Fontenay M., Germing U., Gujral S., Haferlach T., Harrison C., Hodge J.C., Hu S., Jansen J.H., Kanagal-Shamanna R., Kantarjian H.M., Kratz C.P., Li X.Q., Lim M.S., Loeb K., Loghavi S., Marcogliese A., Meshinchi S., Michaels P., Naresk K.N., Natkunam Y., Nejati R., Ott G., Padron E., Patel K.P., Patkar N., Picarsic J., Platzbecker U., Roberts I., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Tembhare P., Tyner J., Verstovsek S., Wang W., Wood B., Xiao W., Yeung C., Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
5. Hussein B.M., Hidayat H.J., Salihi A., Sabir D.K., Taheri M., Ghafouri-Fard S. MicroRNA: A signature for cancer progression. *Biomed Pharmacother*. 2021; 138: 111528. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111528.

Хотя уровни miR могут использоваться как диагностические маркеры, miR обычно нацелены на несколько генов и могут одновременно, синергично или антагонистично влиять на несколько мишеней и биологических процессов. Эти мишени, в свою очередь, могут модулироваться другими miR либо модулироваться в результате работы ауторегуляторных петель. Поэтому при разных патологиях, в разных тканях или при иных различающихся условиях эффекты одних и тех же miR могут отличаться. Эти различия нужно учитывать при возможном использовании miR как диагностических или прогностических маркеров, и, вероятно, уровни экспрессии miR могут быть только дополнительным инструментом.

Заключение

Выявлены различия уровня экспрессии miR-203a и miR-17-92 в зависимости от фазы заболевания, отражающей степень его прогрессирования, от прогноза заболевания и полученного ответа на терапию. Наиболее перспективными в плане возможного практического применения, вероятно, являются miR-17, miR-18a и miR-20a в костном мозге и лимфоцитах, а также miR-19a и miR-19b в плазме крови. Полученные результаты представляют собой задел для последующих исследований возможности использования уровня исследованных miR для оценки эффективности терапии ХМЛ, отслеживания начала прогрессирования заболевания, определения прогноза и выбора дальнейшей тактики лечения.

6. Condrat C.E., Thompson D.C., Barbu M.G., Bugnar O.L., Boboc A., Cretoiu D., Suci N., Cretoiu S.M., Voinea S.C. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*. 2020; 9(2): 276. doi: 10.3390/cells9020276.
7. Miura N., Hasegawa J., Shiota G. Serum messenger RNA as a biomarker and its clinical usefulness in malignancies. *Clin Med Oncol*. 2008; 2: 511–27. doi: 10.4137/cmo.s379.
8. Bai X., Hua S., Zhang J., Xu S. The MicroRNA Family Both in Normal Development and in Different Diseases: The miR-17-92 Cluster. *Biomed Res Int*. 2019; 9450240. doi: 10.1155/2019/9450240.
9. Khuu C., Utheim T.P., Sehic A. The Three Paralogueous MicroRNA Clusters in Development and Disease, miR-17-92, miR-106a-363, and miR-106b-25. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 1379643. doi: 10.1155/2016/1379643.
10. Bonauer A., Dimmeler S. The microRNA-17-92 cluster: still a miRacle? *Cell Cycle*. 2009; 8(23): 3866–73. doi: 10.4161/cc.8.23.9994.
11. Li M., Guan X., Sun Y., Mi J., Shu X., Liu F., Li C. miR-92a family and their target genes in tumorigenesis and metastasis. *Exp Cell Res*. 2014; 323(1): 1–6. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.025.
12. Venturini L., Battmer K., Castoldi M., Schultheis B., Hochhaus A., Muckenthaler M.U., Ganser A., Eder M., Scherr M. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells. *Blood*. 2007; 109(10): 4399–405. doi: 10.1182/blood-2006-09-045104.
13. Zhao W., Gupta A., Krawczyk J., Gupta S. The miR-17-92 cluster: Yin and Yang in human cancers. *Cancer Treat Res Commun*. 2022; 33: 100647. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100647.
14. Jimbu L., Mesaros O., Joldes C., Neaga A., Zaharie L., Zdrenghea M. MicroRNAs Associated with a Bad Prognosis in Acute Myeloid Leukemia and Their Impact on Macrophage Polarization. *Biomedicines*. 2024; 12(1): 121. doi: 10.3390/biomedicines12010121.
15. Hu T., Chong Y., Qin H., Kitamura E., Chang C.S., Silva J., Ren M., Cowell J.K. The miR-17/92 cluster is involved in the molecular etiology of the SCLL syndrome driven by the BCR-FGFR1 chimeric kinase. *Oncogene*. 2018; 37(14): 1926–38. doi: 10.1038/s41388-017-0091-1.
16. Huang X., Chen Z., Ni F., Ye X., Qian W. Shikonin overcomes drug resistance and induces necroptosis by regulating the miR-92a-1-5p/MLKL

- axis in chronic myeloid leukemia. *Aging* (Albany NY). 2020; 12(17): 17662–80. doi: 10.18632/aging.103844.
17. Jia Q., Sun H., Xiao F., Sai Y., Li Q., Zhang X., Yang S., Wang H., Wang H., Yang Y., Wu C.T., Wang L. miR-17-92 promotes leukemogenesis in chronic myeloid leukemia via targeting A20 and activation of NF-kappaB signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 487(4): 868–74. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.144.
18. Sawyers C.L., Callahan W., Witte O.N. Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. *Cell*. 1992; 70(6): 901–10. doi: 10.1016/0092-8674(92)90241-4.
19. Gasparini C., Celeghini C., Monasta L., Zauli G. NF-kappaB pathways in hematological malignancies. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(11): 2083–2102. doi: 10.1007/s00018-013-1545-4.
20. Li S., Li L., Li J., Liang X., Song C., Zou Y. miR-203, fine-tuning neuroinflammation by juggling different components of NF-kappaB signaling. *J Neuroinflammation*. 2022; 19(1): 84. doi: 10.1186/s12974-022-02451-9.
21. Liu X., Cheng F., Bai X., Zhao T., Zhao L., Wang L., Li M., Wu X., Chen X., Tang P., Wang M., Jiang L., Yan C., Pei F., Gao X., Ma N., Yang B., Zhang Y. MiR-203 is an anti-obese microRNA by targeting apical sodium-dependent bile acid transporter. *iScience*. 2022; 25(8): 104708. doi: 10.1016/j.isci.2022.104708.
22. Liu Z., Huang Y., Han Z., Shen Z., Yu S., Wang T., Dong Z., Kang M. Exosome-mediated miR-25/miR-203 as a potential biomarker for esophageal squamous cell carcinoma: improving early diagnosis and revealing malignancy. *Transl Cancer Res*. 2021; 10(12): 5174–82. doi: 10.21037/tcr-21-1123.
23. Xu M., Gu M., Zhang K., Zhou J., Wang Z., Da J. miR-203 inhibition of renal cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting of FGF2. *Diagn Pathol*. 2015; 10: 24. doi: 10.1186/s13000-015-0255-7.
24. Han N., Li H., Wang H. MicroRNA-203 inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of renal cell carcinoma cells via the inactivation of the PI3K/AKT signaling pathway by inhibiting CAV1. *Cell Adh Migr*. 2020; 14(1): 227–41. doi: 10.1080/19336918.2020.1827665.
25. Shibuta T., Honda E., Shiotsu H., Tanaka Y., Vellamy S., Shiratsuchi M., Umemura T. Imatinib induces demethylation of miR-203 gene: an epigenetic mechanism of anti-tumor effect of imatinib. *Leuk Res*. 2013; 37(10): 1278–86. doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.019.
26. He J.H., Li Y.M., Li Y.G., Xie X.Y., Wang L., Chun S.Y., Cheng W.J. hsa-miR-203 enhances the sensitivity of leukemia cells to arsenic trioxide. *Exp Ther Med*. 2013; 5(5): 1315–21. doi: 10.3892/etm.2013.981.
27. He J., Han Z., An Z., Li Y., Xie X., Zhou J., He S., Lv Y., He M., Qu H., Liu G., Li Y. The miR-203a Regulatory Network Affects the Proliferation of Chronic Myeloid Leukemia K562 Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 616711. doi: 10.3389/fcell.2021.616711.
28. Abdulmajid B., Costa B., Roma-Rodrigues C., Baptista P.V., Fernandes A.R. Genetic Biomarkers in Chronic Myeloid Leukemia: What Have We Learned So Far? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22): 12516. doi: 10.3390/ijms222212516.
29. Li Y., Yuan Y., Tao K., Wang X., Xiao Q., Huang Z., Zhong L., Cao W., Wen J., Feng W. Inhibition of BCR/ABL protein expression by miR-203 sensitizes for imatinib mesylate. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61858. doi: 10.1371/journal.pone.0061858.
30. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kipps T.J., International Workshop on Chronic Lymphocytic L. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12): 5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
31. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Kantarjian H.M., Kim D.W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.X., Martinelli G., Mayer J., Muller M.C., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rousselot P., Saglio G., Saussele S., Schiffer C., Silver R., Simonsson B., Steegmann J.L., Goldman J.M., Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
32. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016. [Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders. Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2016. (in Russian)]. [Internet]. [cited 01.02.2025]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpccajpcgclefindmkaj/https://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/1f77dc9fc2f08fe5594a6bde5793a59.pdf.
33. Лямкина А.С., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Таурова С.А., Александрова Т.Н., Науменко О.В., Поспелова Т.И. Сравнение заболеваемости и результатов лечения хронического миелолейкоза в Новосибирске и Новосибирской области. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(1): 35–49. [Lyamkina A.S., Nechnaeva I.N., Vorontsova E.V., Tairova S.A., Alexandrova T.N., Naumenko O.V., Pospelova T.I. Comparison of morbidity and results of chronic myeloid leukemia treatment in Novosibirsk and the Novosibirsk region. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023; 68(1): 35–49. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-35-49. EDN: SSLNZA.
34. Перепечасева М.И., Горева О.В., Березина О.В., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю. miR-155 и miR-223 как маркеры клинических особенностей течения хронического лимфолейкоза. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(2): 75–86. [Perepechaseva M.I., Goreva O.B., Berezina O.V., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu. miR-155 and miR-223 as markers of biological and clinical features of chronic lymphocytic leukemia. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(1): 75–86. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-75-86. EDN: JABBDL.
35. Yuan W.X., Gui Y.X., Na W.N., Chao J., Yang X. Circulating microRNA-125b and microRNA-130a expression profiles predict chemoresistance to R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncol Lett*. 2016; 11(1): 423–32. doi: 10.3892/ol.2015.3866.
36. Liu X., Haniff H.S., Childs-Disney J.L., Shuster A., Aikawa H., Adibekian A., Disney M.D. Targeted Degradation of the Oncogenic MicroRNA 17-92 Cluster by Structure-Targeting Ligands. *J Am Chem Soc*. 2020; 142(15): 6970–82. doi: 10.1021/jacs.9b13159.
37. Qian Y.Y., Liu Z.S., Zhang Z., Levenson A.S., Li K. Pterostilbene increases PTEN expression through the targeted downregulation of microRNA-19a in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep*. 2018; 17(4): 5193–201. doi: 10.3892/mmr.2018.8515.
38. Peng C., Chen Y., Yang Z., Zhang H., Osterby L., Rosmarin A.G., Li S. PTEN is a tumor suppressor in CML stem cells and BCR-ABL-induced leukemias in mice. *Blood*. 2010; 115(3): 626–35. doi: 10.1182/blood-2009-06-228130.
39. Chakraborty C., Sharma A.R., Patra B.C., Bhattacharya M., Sharma G., Lee S.S. MicroRNAs mediated regulation of MAPK signaling pathways in chronic myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2016; 7(27): 42683–97. doi: 10.18632/oncotarget.7977.

Поступила/Received 06.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 30.06.2025

Принята к публикации/Accepted 22.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Перепечасева Мария Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1641-9810. Researcher ID (WOS): AAG-1840-2020. Author ID (Scopus): 8283410900. ORCID: 0000-0001-5791-3714.

Горева Ольга Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2701-0046. Researcher ID (WOS): K-3428-2013. Author ID (Scopus): 8691755700. ORCID: 0000-0002-8129-9176.

Лямкина Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9716-3831. Researcher ID (WOS): Y-7192-2018. Author ID (Scopus): 16310262000. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1004-0283. Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Гришанова Алевтина Юрьевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией чужеродных соединений, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1913-4413. Researcher ID (WOS): C-1759-2014. Author ID (Scopus): 7004298657. ORCID: 0000-0002-5894-1159.

ВКЛАД АВТОРОВ

Перепечаева Мария Леонидовна: участие в планировании работы, получение, анализ и интерпретация данных, написание черновика статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Горева Ольга Борисовна: участие в планировании работы, получение, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка.

Лямкина Анна Сергеевна: участие в разработке концепции, сбор и обработка материала, редактирование окончательного варианта статьи.

Поспелова Татьяна Ивановна: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания.

Гришанова Алевтина Юрьевна: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 125031203556-7, код FGMU-2025-0004) с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52), протокол № 159 от 20.05.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Maria L. Perepechaeva, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-1840-2020. Author ID (Scopus): 8283410900. ORCID: 0000-0001-5791-3714.

Olga B. Goreva, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-3428-2013. Author ID (Scopus): 8691755700. ORCID: 0000-0002-8129-9176.

Anna S. Lyamkina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Practical Veterinary Medicine, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): Y-7192-2018. Author ID (Scopus): 16310262000. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Tatyana I. Pospelova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Practical Veterinary Medicine, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Alevtina Yu. Grishanova, DSc, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Foreign Compounds, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-1759-2014. Author ID (Scopus): 7004298657. ORCID: 0000-0002-5894-1159.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria L. Perepechaeva: participation in the planning of the work, acquisition, analysis, and interpretation of the data, writing of the manuscript draft, editing of the final version of the manuscript.

Olga B. Goreva: participation in the planning of the work, acquisition, analysis, and interpretation of the data, statistical analysis.

Anna S. Lyamkina: participation in the conception of the study, collection and processing of the material, editing of the final version

of the manuscript.

Tatyana I. Pospelova: conception of the study and development of its design and structure; analysis of the manuscript in terms of intellectual content.

Alevtina Yu. Grishanova: conception of the study and development of its design and structure, analysis of the manuscript in terms of intellectual content, critical revision with introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme No. 125031203556-7, FGMU-2025-0004) using the equipment of the Core Facility “Proteomic Analysis”.

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 Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia), protocol No. 159 dated May 20, 2024.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Сайткулова М.М., Брызгунова О.Е., Остальцев И.А., Пак С.В., Лактионов П.П., Коношенко М.Ю. Внеклеточные микроРНК мочи как источник маркеров кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 82–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-82-92

For citation: Saitkulova M.M., Bryzgunova O.E., Ostaltsev I.A., Pak S.V., Laktionov P.P., Konoshenko M.Yu. Urinary extracellular miRNAs as potential biomarkers for castration-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 82–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-82-92

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ микроРНК МОЧИ КАК ИСТОЧНИК МАРКЕРОВ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.М. Сайткулова¹, О.Е. Брызгунова¹, И.А. Остальцев², С.В. Пак²,
П.П. Лактионов¹, М.Ю. Коношенко¹

¹ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения
Российской академии наук

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Актуальность. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) – высокоагрессивное онкологическое заболевание, плохо поддающееся лечению. Поиск маркеров развития КРРПЖ на ранних сроках для своевременной коррекции терапевтической тактики и их дальнейшего исследования в качестве возможных мишеней для новых видов терапии КРРПЖ является актуальной задачей современных молекулярной биологии и медицины. В качестве таких маркеров могут служить внеклеточные микроРНК, ассоциированные с развитием как РПЖ в целом, так и КРРПЖ в частности. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ экспрессии 14 микроРНК в составе супернатанта мочи больных гормоночувствительным РПЖ (ГЧРПЖ), КРРПЖ и доноров (Д). **Материал и методы.** Анализ выполнен с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени. Для поиска диагностических сигнатур экспрессии микроРНК использован метод попарной нормализации. **Результаты.** Выявлены 29 дифференциально экспрессированных пар микроРНК. При этом miRNA-375 входит в состав наибольшего числа (а именно, семи) диагностически значимых пар. Самыми большими значениями чувствительности и специфичности при диагностике КРРПЖ и использовании в качестве контрольной группы как больных ГЧРПЖ, так и объединенной группы Д и больных ГЧРПЖ характеризовались 3 пары микроРНК (miRNA-144/222; 205/375; 222/125). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что оценка относительной экспрессии внеклеточных микроРНК мочи имеет значительный потенциал для диагностики такой тяжелой формы РПЖ, как кастрационно-рефрактерная.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, внеклеточные микроРНК, диагностика, жидкостная биопсия.

URINARY EXTRACELLULAR miRNAs AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

M.M. Saitkulova¹, O.E. Bryzgunova¹, I.A. Ostaltsev², S.V. Pak², P.P. Laktionov¹,
M.Yu. Konoshenko¹

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

²National Medical Research Center named after ak. E.N. Meshalkin, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

Abstract

Background. Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is a highly aggressive and challenging-to-treat cancer. The search for markers to predict early CRPC for timely treatment adjustments and further study of these markers as potential targets for new CRPC therapies is a crucial task in modern molecular biology and medicine. Extracellular miRNAs show promise as diagnostic and prognostic markers for prostate cancer (PC) and particular for CRPC. **Aim of the study:** a comparative analysis of the expression of 14 miRNAs in the urine supernatant of patients with hormone-sensitive prostate cancer (HSPC), CRPC, and donors (D). **Material and Methods.** The analysis was conducted using the real-time qPCR. A pairwise normalization method was used to search for diagnostic miRNA expression signatures. **Results.** Twenty-nine differentially expressed pairs of miRNAs were identified. In this case, miRNA-375 was included in the largest number (n=7) of diagnostically significant pairs. Three miRNA pairs (miRNA-144/222; 205/375; 222/125) showed the highest sensitivity and specificity in diagnosing CRPC when using both HSPC patients alone and the combined group of donors and HSPC patients as the control group. **Conclusion.** The results obtained indicate that the assessment of the relative expression of urinary extracellular miRNAs has a significant potential for diagnosing highly aggressive castration-resistant prostate cancer.

Key words: prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, extracellular microRNAs, diagnosis, liquid biopsy.

Введение

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ), в 2020 г. в мире диагностировано 1 414 259 случаев РПЖ, что составляет 7,3 % в общей структуре онкологических заболеваний [1]. При локальной форме РПЖ благодаря современным методам лечения достигается 100 % опухолеспецифическая 5-летняя выживаемость, однако в случае распространенного процесса она составляет всего 32 % [2]. Рак предстательной железы обладает весьма скудной симптоматикой и может проявляться неспецифическими симптомами, что затрудняет своевременную диагностику, 16,4 % пациентов на момент выявления заболевания уже имеют распространенный РПЖ [3].

В лечении РПЖ, и метастатического РПЖ в частности, применяют андрогенную депривацию (АД) – около 50 % пациентов с РПЖ получают гормонотерапию на разных этапах лечения [4]. Такая терапия снижает уровень тестостерона на 95 %, что замедляет рост опухоли, однако не является куративным методом, направленным на

элиминацию раковых клеток, и при длительном применении приводит к селективной пролиферации андроген-независимых клеток и возникновению кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [5]. Кастрационно-резистентный РПЖ является предиктором резкого ухудшения течения заболевания: опухоль быстрее растет и метастазирует, перестает реагировать на текущую терапию и плохо поддается лечению. Медиана выживаемости пациентов с КРРПЖ составляет 8–45 мес [6, 7].

Для постановки диагноза КРРПЖ необходимо соответствие клинико-лабораторной картины трем критериям: кастрационные значения тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл; три последовательных повышения уровня ПСА с разницей в 1 нед, с увеличением на 50 % в двух измерениях от надира (минимальный уровень ПСА после лечения), при уровне ПСА >2,0 нг/мл (биохимическое прогрессирование); появление новых очагов – два и более новых очага в костной ткани или очаг в мягких тканях, согласно критериям RECIST (рентгенологическое прогрессирование). Диагностика на этапе трансформации клеточного состава опухоли, а не клинико-лабораторной картины уже развившейся

кастрационной устойчивости (как фактического результата этого изменения) позволила бы на более ранних сроках скорректировать терапевтическую тактику, повысить ее эффективность и, как следствие, снизить показатели смертности. Однако высокоспецифичных ранних маркеров, отражающих прогрессирование заболевания, пока не разработано.

Более 15 лет научное сообщество уделяет особое внимание изучению микроРНК в качестве потенциальных маркеров онкологических процессов. Известно, что микроРНК вовлечены в развитие РПЖ: они участвуют в регуляции таких ключевых механизмов, как клеточный рост, регуляция клеточного цикла, пролиферация, апоптоз и др. Более того, исследования, посвященные изучению клеточных линий, моделирующих развитие КРРПЖ, демонстрируют изменение профиля экспрессии микроРНК при прогрессировании заболевания до КР [8].

Поскольку переходная зона предстательной железы включает в себя выводные протоки, открывающиеся в мочеиспускательный канал, то и внеклеточные микроРНК, секретируемые клетками опухоли и ее окружения, могут диффундировать в мочу напрямую, минуя кровеносное русло. Таким образом, из-за особенностей анатомии можно использовать внеклеточные микроРНК мочи в качестве источника диагностических маркеров РПЖ и КРРПЖ в частности. В настоящем исследовании выполнен анализ 14 микроРНК с целью поиска aberrантно экспрессированных при КРРПЖ

микроРНК, обладающих диагностическим потенциалом для раннего обнаружения КРРПЖ. Как было показано ранее в наших исследованиях [9, 10] и работах других авторов [11–13], экспрессия этих 14 микроРНК в биологических жидкостях больных РПЖ отличается от таковой в крови здоровых доноров, а сами микроРНК вовлечены в развитие РПЖ и в механизмы андрогенной регуляции роста опухоли. В представленной работе выполнен сравнительный анализ экспрессии микроРНК в составе супернатанта мочи больных гормоночувствительным РПЖ (ГЧРПЖ), КРРПЖ и доноров, а также выбраны потенциальные микроРНК-маркеры КРРПЖ.

Цель исследования – провести сравнительный анализ экспрессии 14 микроРНК в составе супернатанта мочи больных гормоночувствительным РПЖ (ГЧРПЖ), КРРПЖ и доноров (Д).

Материал и методы
Образцы мочи (табл. 1) доноров получены из отделения переливания крови, пациентов с ГЧРПЖ и КРРПЖ – из радиологического отделения Национального медицинского исследовательского центра имени ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия), по 22 человека в каждой группе. Критериями включения в выборку являются: возраст от 45 лет, уровень ПСА в рамках референсных значений, отсутствие жалоб как на мочеполовую систему, так и на онкологические заболевания любых локализаций (для группы Д), гистологически подтвержденный РПЖ (для пациентов с РПЖ) и

Таблица 1/Table 1

Характеристика сравниваемых групп
Characteristics of study groups

Сравниваемые группы/Study groups		Д/Д (n=22)	ГЧРПЖ/ HSPC (n=22)	КРРПЖ/ CRPC (n=22)
Возраст, лет/ Age, years	Среднее/Mean	53,1 ± 5,1	62,7 ± 7,7	67 ± 8,7
	Диапазон/Range	46–62	48–74	45–80
Общий ПСА, нг/мл/Total PSA, ng/ml		0,9 ± 0,6	9,8 ± 4,5	25,2 ± 12,8
Стадия РПЖ/ PC stage	T1a–cN0M0	–	54,5 %	–
	T2a–cN0M0	–	36,4 %	31,8 %
	T2a–cN0M1	–	–	4,5 %
	T3a–bN0M0	–	9,1 %	18,2 %
	T3a–bN0M1	–	–	22,8 %
	T3a–bN1M0	–	–	4,5 %
	T3a–bN1M1	–	–	4,5 %
	T4N1M1	–	–	13,7 %
	4	–	–	4,5 %
	5	–	–	4,5 %
Индекс Глисона/ Gleason	6	–	77,3 %	18,2 %
	7	–	18,2 %	36,4 %
	8	–	4,5 %	27,3 %
	9	–	–	9,1 %

Примечания: КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; Д – здоровые доноры; таблица составлена авторами.

Notes: CRPC – castration-resistant prostate cancer; HSPC – hormone-sensitive prostate cancer, D – healthy donors; created by the authors.

клиническо-лабораторно подтвержденный КРРПЖ (для пациентов с КРРПЖ). Постановка диагноза КРРПЖ основывалась на повышении ПСА более чем на 50 % от наименьшего уровня, зарегистрированного трижды с интервалом в 1–2 нед при кастрационном уровне тестостерона (≤ 20 нг/дл), появлении новых очагов усиленного контрастирования на КТ или других методах (МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия костей), указывающих на рост или появление метастазов, и отсутствии реакции на гормональную терапию при сохранении кастрационного уровня тестостерона.

Образцы мочи центрифугировали при комнатной температуре в течение 20 мин с ускорением 400 g (центрифуга MLW K70D) для осаждения клеток. Отбирали супернатант, осаждали клеточный дебрис центрифугированием при 24 °C в течение 20 мин с ускорением 17 000g (Eppendorf Centrifuge 5810 R). Из полученной бесклеточной фракции мочи выделяли микроРНК методом осаждения биополимеров в присутствии октановой кислоты (Sigma Life Science, США), β -меркаптоэтанола (PanReac AppliChem, Германия), гуанидин изотиоцианата (Sigma-Aldrich, США), с последующей сорбцией/элюцией микроРНК на микроколоники со стекловолнистым сорбентом (ООО «Био-Силика», Россия). Синтетическую cel-miR-39-3p добавляли в образцы в качестве spike-in контроля из расчета 5×10^7 копий на выделение после добавления денатурационного буфера.

Относительную экспрессию 14 различных микроРНК оценивали в двух постановках (сетах) методом петлевой ОТ-TagMan ПЦР, как описано ранее [10]. В 1-й постановке анализировали miR-19b, -30e, -31, -92a, -125b, -200b, -205a, -375, -660, во 2-й – miR-19b, -22, -30e, -125b, -144, -222, -378, -425. Для оценки уровня экспрессии были рассчитаны значения dCt (разница пороговых циклов) и ddCt (разница средних значений между исследуемыми группами) каждой пары микроРНК внутри каждого сета (всего 61 пара микроРНК). Значения Ct контрольной cel-miR-39 составляли $25 \pm 0,5$.

Распределение значений dCt оценивали с использованием теста Шапиро–Уилкса. При условии нормального распределения данных их анализировали с использованием однофакторной ANOVA, с последующим попарным сравнением с использованием теста Тьюки–Крамера с поправкой на множественные сравнения Тьюки. Влияние фактора на переменные, распределение которых отличалось от нормального, оценивали при помощи критерия Краскал–Уоллиса, с последующим попарным сравнением с помощью теста Данна с поправкой Бенджамини–Хохберга. Чувствительность и специфичность каждой диагностически значимой пары микроРНК оценены с помощью ROC-анализа. Статистический анализ данных выполнен в среде R.

Результаты

Рабочий диапазон пороговых циклов (Ct) ПЦР составил 23–38. Отрицательный контроль, в качестве которого использовали стерилизованную очищенную дистиллированную воду, не давал сигнала или отличался минимум на 3 цикла от максимального. Все представленные данные были получены с использованием образцов РНК, значения Ct которых находились в пределах рабочего диапазона систем.

Статистический анализ выявил влияние фактора диагноза на относительную экспрессию в моче 29 пар микроРНК (табл. 2). Среди них относительная экспрессия 11 пар (miR-31/375, -92a/375, -125b/375, 200b/205, -200b/660, -205/375, -660/375, -144/222, 222/30e, -222/425, -222/125b) достоверно отличалась между группой КРРПЖ и обеими контрольными группами; экспрессия 3 пар (miR-30e/200b, -30e/375, 19b/222) достоверно отличалась между группой доноров и обеими группами пациентов; 2 пар – между больными ГЧРПЖ и КРРПЖ, а также между ГЧРПЖ и Д; 5 пар – только между группами КРРПЖ и ГЧРПЖ; 6 пар – только между группами КРРПЖ и Д; 2 пар – только между группами ГЧРПЖ и Д.

Из данных табл. 2 видно, что miRNA-375 входит в состав наибольшего количества диагностически значимых пар микроРНК – при ее участии сформировано 7 таких пар, и по 5 дифференциально-экспрессированных пар сформировано с участием miRNA-19b, -30e, -125b, -200b, -205, -222. Примеры дифференциально-экспрессированных микроРНК, их распределение в группах приведены на рис. 1.

Для ROC-анализа (рис. 2) данных относительной экспрессии пар микроРНК больных с КРРПЖ в качестве контрольных групп выступали: группа больных ГЧРПЖ и объединенная группа доноров и больных ГЧРПЖ. Использование двух типов контрольных групп обусловлено необходимостью диагностики КРРПЖ на двух разных этапах ведения больного РПЖ – при постановке первичного диагноза и при мониторинге развития КРРПЖ на фоне лечения. Значения чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC) дифференциально-экспрессированных пар микроРНК представлены в табл. 3. AUC большинства диагностически значимых пар составила больше 0,7, пары, значение AUC для которых превышало 0,8, выделены серым цветом.

Обсуждение

Внеклеточные микроРНК мочи представляют собой пул перспективных диагностических маркеров, в частности для диагностики РПЖ [10, 12, 13]. Однако потенциал внеклеточных микроРНК как маркеров развития КРРПЖ остается малоизученным. В настоящей работе выполнено сравнительное исследование относительных уровней экспрессии 14 внеклеточных микроРНК мочи у пациентов с ГЧРПЖ и КРРПЖ, а также доноров.

Таблица 2/Table 2

Средние значения ddCt для дифференциально-экспрессированных пар микроРНК в бесклеточной фракции мочи больных КРРПЖ и ГЧРПЖ, а также здоровых доноров
Mean ddCt values for differentially expressed pairs of microRNAs in the cell-free fraction of urine from patients with CRPC and HSPC, as well as healthy donors

Пара микроРНК/ miRNA pair	ddCt КРРПЖ – ГЧРПЖ/ ddCt CRPC – HSPC	ddCt КРРПЖ – Д/ ddCt CRPC – D	ddCt ГЧРПЖ – Д/ ddCt HSPC – D
19b/30e			-1,7*
19b/144	-3,0*		
19b/205		2,4**	
19b/222		1,7*	1,1*
19b/375		-2,5*	
22/144	-2,4***	-1,8*	
22/125b	-4,1***		2,4**
30e/31			-1,1*
30e/200b		-1,7*	-1,0*
30e/375		-3,7***	-2,0***
31/205		1,5*	
31/375	-2,5**	-3,5***	
92a/200b		-1,4*	
92a/205		1,4*	
92a/375	-2,2**	-3,5****	
125b/375	-2,2*	-4,2****	
144/222	3,5****	3,0***	
144/425	2,3*		
200b/205	2,2*	2,8***	
200b/375		-2,1*	
200b/660	1,7*	1,7*	
205/375	-3,3***	-4,9****	
222/30e	-2,1**	-1,7**	
222/125b	-5,3****	-3,7**	
222/378	-1,46*		
222/425	-1,1*	-1,6**	
378/125b	-4,3*		
425/125b	-4,1***		2,0***
660/375	-2,7**	-3,7****	

Примечания: КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; Д – здоровые доноры, попарные сравнения согласно критериям Тьюки и Данна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; **** – $p<0,0001$; таблица составлена авторами.

Notes: CRPC – castration-resistant prostate cancer; HSPC – hormone-sensitive prostate cancer; D – healthy donors, pairwise comparisons according to Tukey’s and Dunn’s criteria: * – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$; **** – $p<0.0001$; created by the authors.

Для нормировки данных был использован метод попарной нормализации [14], который позволяет находить более устойчивые диагностически значимые маркеры на основе микроРНК, поскольку единого эффективного нормализатора для них до настоящего времени не было найдено. В то же время попарная нормализация при использовании достаточно большого набора микроРНК несколько затрудняет анализ биологической значимости наблюдаемых различий, поскольку оценивает относительную экспрессию сразу 2 микроРНК. Об онкогенной или онкосупрессорной роли исследуемых микроРНК можно судить по направлению межгрупповых различий относительной экспрессии набора отношений, то есть если ряд дифференциально-экспрессированных пар

микроРНК содержит исследуемую микроРНК и характеризуется однонаправленными различиями. Выявлено 17 пар микроРНК, относительная экспрессия которых в бесклеточной фракции мочи больных КРРПЖ отличалась от таковой у больных ГЧРПЖ, и 20 пар микроРНК, относительная экспрессия которых у больных КРРПЖ отличалась от таковой у здоровых доноров. В то же время относительная экспрессия лишь 7 исследованных пар микроРНК отличалась между группой Д и больных ГЧРПЖ. Более того, различия лишь 3 из этих пар микроРНК характеризовались значениями $p<0,01$. Это подтверждает полученные нами ранее данные о том, что бесклеточная фракция мочи содержит лишь ограниченное количество диагностически значимых микроРНК [10], а также свидетельствует

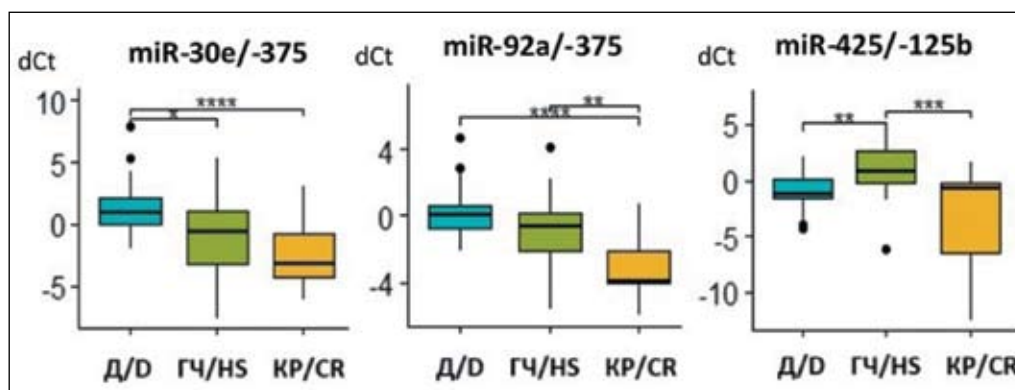


Рис. 1. Примеры пар микроРНК, относительная экспрессия которых достоверно различается в бесклеточной фракции мочи исследованных групп. Приведены значения dCt. Попарные сравнения согласно критериям Тьюки и Данна: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$. Примечания: КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; Д – доноры; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Examples of microRNA pairs whose relative expression significantly differs in the cell-free urine fraction of the researched groups. The values of ΔCt are given. Pairwise comparisons according to the criteria of Tukey and Dunn: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$.

Notes: CRPCa – castration resistant prostate cancer; HSPCa – hormone sensitive prostate cancer; D – donors; created by the authors

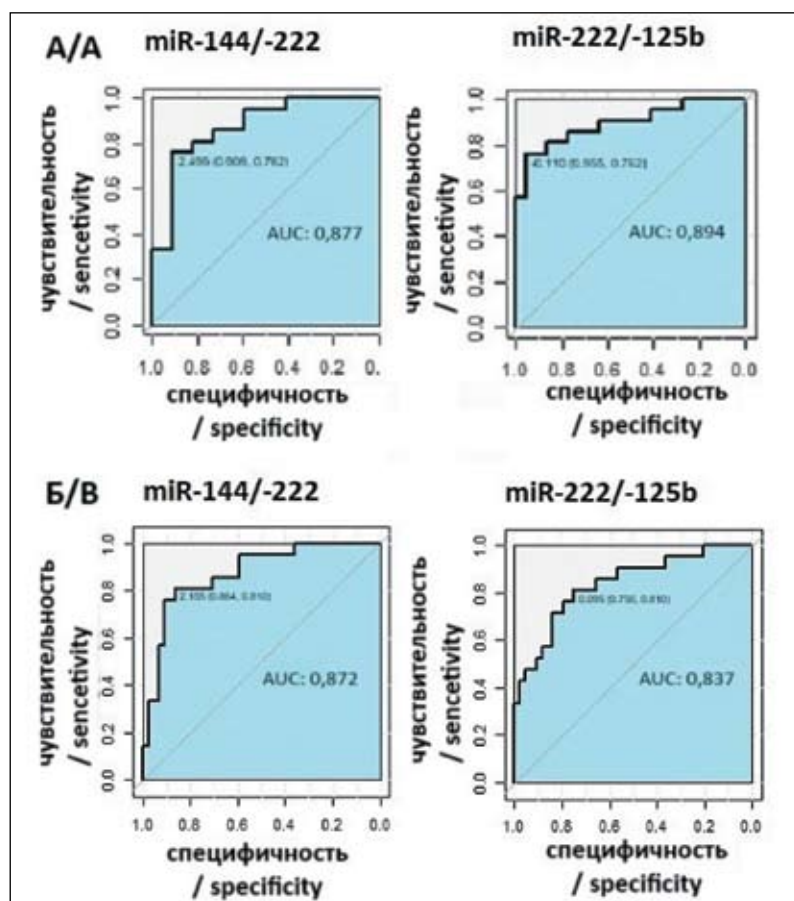


Рис. 2. ROC-анализ относительной экспрессии пар микроРНК бесклеточной фракции мочи больных КРРПЖ, характеризующихся наибольшими AUC.

А – больные ГЧРПЖ в качестве контрольной группы; Б – объединенная группа Д и больных ГЧРПЖ в качестве контрольной группы.

Примечания: КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; Д – доноры; AUC – область под кривой; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. ROC analysis of the relative expression of microRNA pairs of the cell-free fraction of urine of patients with CRPC characterized by the highest AUC.

A – patients with HSPC as a control group; B – combined group D and patients with HSPC as a control group. Notes: CRPCa – castration resistant prostate cancer; HSPCa – hormone sensitive prostate cancer; D – donors; AUC – area under curve; created by the authors

о том, что прогрессирование РПЖ в КРРПЖ форму усиливает наблюдаемые различия и потенциально может быть диагностировано с использованием неинвазивного анализа внеклеточных микроРНК мочи.

Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что относительная экспрессия miRNA-375 (вошедшей в максимальное количество (7) диагностически значимых пар)

снижается в ряду Д – ГЧРПЖ – КРРПЖ. Так, обнаружено достоверное снижение dCt в бесклеточной фракции мочи ГЧРПЖ по сравнению с донорами (miRNA-30e/-375), КРРПЖ – по сравнению с донорами (19b/-375, 30e/-375, 31/-375, 92a/-375, 125b/-375, 200b/-375, 205/-375, 660/-375) и, более того, КРРПЖ – по сравнению с ГЧРПЖ (31/-375, 92a/-375, 125b/-375, 205/-375, 660/-375, табл. 2). Из литературных источников известно, что уровень

Таблица 3/Table 3

Диагностические характеристики исследуемых пар микроРНК
Diagnostic characteristics of the studied miRNA pairs

Пара микроРНК/ miRNA pair	Сравнение групп КРРПЖ и ГЧРПЖ/ CRPC vs HSPC			Пара микроРНК/ miRNA pair	Сравнение групп КРРПЖ и ГЧРПЖ/ CRPC vs HSPC		
	Ч/С	С/Sp	AUC		Ч/С	С/Sp	AUC
19/144	95 %	45 %	0,71	22/144	90 %	54 %	0,77
22/144	90 %	63 %	0,81	22/222	90 %	57 %	0,70
22/222	90 %	50 %	0,66	30/205	86 %	52 %	0,68
22/125	76 %	77 %	0,80	30/375	71 %	81 %	0,77
30/205	86 %	45 %	0,69	31/205	81 %	54 %	0,66
31/375	90 %	68 %	0,73	31/375	90 %	82 %	0,83
92/375	81 %	73 %	0,73	92/200	43 %	98 %	0,67
125/375	48 %	86 %	0,69	92/205	76 %	68 %	0,69
144/222	76 %	90 %	0,87	92/375	81 %	84 %	0,82
144/378	90 %	50 %	0,75	125/375	67 %	77 %	0,76
144/425	95 %	59 %	0,77	144/30e	100 %	36 %	0,65
200/205	76 %	68 %	0,74	144/222	81 %	86 %	0,87
200/660	76 %	77 %	0,76	144/378	86 %	50 %	0,69
205/375	95 %	64 %	0,81	144/425	95 %	50 %	0,72
222/425	66 %	7 %	0,69	200/205	76 %	73 %	0,77
222/30	61 %	86 %	0,73	200/660	76 %	75 %	0,74
222/125	80 %	86 %	0,89	200/375	67 %	75 %	0,69
425/30	61 %	90 %	0,83	205/375	95 %	77 %	0,87
378/125	61 %	81 %	0,74	222/378	71 %	61 %	0,70
425/125	76 %	72 %	0,81	222/30	43 %	100 %	0,70
660/375	86 %	59 %	0,76	222/125	81 %	75 %	0,84
19/144	90 %	45 %	0,66	222/425	67 %	82 %	0,74
19/205	68 %	71 %	0,71	425/125	43 %	98 %	0,71
19/375	67 %	73 %	0,71	660/375	86 %	68 %	0,82
22/125b	43 %	95 %	0,71				

Примечания: Ч – чувствительность; С – специфичность; AUC – площадь под кривой; пары микроРНК, значение AUC для которых превышало 0,8, выделены серым цветом; рамкой выделены пары микроРНК, обладающие максимальными диагностическими характеристиками и совпадающие при использовании в качестве контрольных и группы ГЧРПЖ, и объединенной группы Д + ГЧРПЖ; КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; Д – здоровые доноры; таблица составлена авторами.

Notes: S – sensitivity; Sp – specificity; AUC – area under the curve; microRNA pairs with an AUC value exceeding 0.8 are highlighted in gray; the frame highlights the pairs of microRNAs that have the highest diagnostic characteristics and coincide when using both the HRPPC group and the combined D + HRPPC group as controls; CRPC – castration-resistant prostate cancer; HSPC – hormone-sensitive prostate cancer; D – healthy donors; created by the authors.

miRNA-375 в тканях РПЖ выше по сравнению со здоровыми, а также выше в экзосомах плазмы крови у больных РПЖ по сравнению с Д и у больных КРРПЖ по сравнению с ГЧРПЖ. Более того, высокий уровень экспрессии miRNA-375 был ассоциирован с высоким значением по шкале Глисона и низкой выживаемостью [15]. Повышение экспрессии miRNA-375 увеличивало экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и андрогенового рецептора, но снижало таковую для маркеров апоптоза, приводя к повышенной пролиферации и инвазии [15]. Следует отметить, что источником микроРНК во всех приведенных выше исследованиях служат ткани, плазма или клеточные линии, в то время как в настоящей работе была изучена дифференциальная экспрессия микроРНК в бесклеточной фракции мочи. Из полученных

нами ранее данных [16] и работ других авторов [17, 18] известно, что экспрессия микроРНК в различных биологических жидкостях, тканях и клеточных линиях может значительно различаться даже в пределах одной патологии. Полученные в настоящей работе свидетельства увеличения относительной экспрессии miRNA-375 в бесклеточной фракции мочи подтверждают результаты другого исследования, в котором наблюдались аналогичные результаты при изучении экспрессии miRNA-375 в бесклеточной фракции мочи больных РПЖ и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [19].

Относительная экспрессия miRNA-205 (вошедшей в 5 диагностически значимых пар) также повышается при КРРПЖ. Обнаружено достоверное различие dCt в бесклеточной фракции мочи

КРРПЖ по сравнению с донорами (-31/-205, -19b/-205, -92a/-205; -200b/-205; -205/375) и, более того, КРРПЖ по сравнению с ГЧРПЖ (-200b/-205, -222/-425, -222/-30e, табл. 2). Полученные результаты согласуются с более ранним исследованием внеклеточной miRNA-205 мочи в качестве маркера РПЖ, в котором было показано снижение экспрессии этой микроРНК в бесклеточной фракции мочи больных РПЖ по сравнению с больными ДГПЖ и донорами [20]. В нашем исследовании мы выявили различия между КРРПЖ и Д, а также ГЧРПЖ и не обнаружили различий относительной экспрессии miRNA-205 между Д и больными ГЧРПЖ. Наблюдаемые различия между нашей и вышеупомянутой работой могут быть связаны с более ранними стадиями РПЖ, вошедшими в исследуемую группу в нашей работе, по сравнению с работой N. Ghorbanmehr et al. [20], в которой, к сожалению, не были указаны стадии РПЖ, а также гормональный статус больных. В то же время в исследованиях тканей, линий клеток и плазмы крови продемонстрированы онкосупрессорная роль miRNA-205 и снижение ее экспрессии как в образцах КРРПЖ по сравнению с ГЧ, так и в ГЧРПЖ по сравнению с донорами [21]. Эти данные подтверждают необходимость детального исследования каждого источника микроРНК при изучении их экспрессии, поскольку экстраполяция между источниками разной природы может быть неверной.

Относительная экспрессия miRNA-222 (вошедшей в 5 диагностически значимых пар) повышается в ряду Д – ГЧРПЖ – КРРПЖ. Так, обнаружено достоверное различие dCt в бесклеточной фракции мочи ГЧРПЖ по сравнению с Д (miRNA-19b/-222; -222/-378), КРРПЖ – по сравнению с Д (-19b/-222, 144/-222, -222/-425) и, более того, КРРПЖ – по сравнению с ГЧРПЖ (144/-222, -222/-425, -222/-30e, табл. 2). Это может свидетельствовать об онкогенной роли miRNA-222. Полученные данные подтверждают известные литературные сведения о том, что экспрессия miRNA-222 повышена в линиях клеток РПЖ относительно нормы и в андроген-независимых клетках по сравнению с зависимыми, а ингибирование экспрессии этой микроРНК приводит к снижению уровня пролиферации и миграции, с одной стороны, и усилению апоптоза – с другой [22]. Более того, повышенная экспрессия miRNA-222 [23], а также обработка экзосомами, содержащими эту микроРНК [22], способствовала трансформации клеток в андроген-независимые.

Относительная экспрессия miRNA-200b (вошедшей в 5 диагностически значимых пар) снижается в ряду Д – ГЧРПЖ – КРРПЖ. Так, обнаружено достоверное снижение dCt в бесклеточной фракции мочи ГЧРПЖ по сравнению с донорами (miRNA-30e/-200), КРРПЖ – по сравнению с донорами (miRNA-30e/-200; -92a/-200, -200b/-205,

-200b/-660; -200b/375) и, более того, КРРПЖ – по сравнению с ГЧРПЖ (200b/-205, -200b/-660, табл. 2). Это свидетельствует об онкосупрессорной роли miRNA-200b, что подтверждается известными литературными данными. Так, ранее было показано, что 200b регулирует клеточный цикл, ингибирует ЭМП, клеточный рост, пролиферацию, андроген-независимый рост [24]. Экспрессия miRNA-200b была достоверно ниже как в тканях и клеточных линиях ГЧРПЖ по сравнению с нормальными, так и в тканях КРРПЖ по сравнению с ГЧРПЖ [24]. Повышение экспрессии этой микроРНК снижало пролиферацию и миграцию и усиливало чувствительность клеточных линий РПЖ к доцетакселу [24], что подтверждает возможность использовать анализ экспрессии микроРНК для выбора эффективной терапии.

Согласно полученным результатам, miRNA-19b входит в состав пар (19b/30e; 19b/205; 19b/144; 19b/375; 19/222), характеризующихся разнонаправленными отличиями в группах сравнения Д – ГЧРПЖ – КРРПЖ, что свидетельствует о доминирующей роли других микроРНК в изменении экспрессии этих пар и роли miRNA-19b в качестве нормализатора. Действительно, в литературе имеются неоднозначные свидетельства о роли miRNA-19b в канцерогенезе РПЖ.

В состав перспективных диагностических пар с miRNA-30e входят miRNA-200, -375, -222, каждая из которых, в свою очередь, формирует большое количество диагностических пар (в том числе с $p < 0,01$, $p < 0,001$ и $p < 0,0001$), что говорит о том, что наблюдаемые различия относительной экспрессии miRNA-30e вносят вклад в меньшей степени и, вероятно, является нормирующей. Исключение составляют пары miRNA-30e/-31 и miRNA-19b/-30e, по которым наблюдались не ярко выраженные ($0,05 > p > 0,01$) достоверные различия между донорами и больными ГЧРПЖ.

Относительная экспрессия 2 пар внеклеточных микроРНК с участием miRNA-125b достоверно отличалась у больных ГЧРПЖ по сравнению как с КРРПЖ, так и с донорами. Более того, между больными КРРПЖ и донорами различий по данным параметрам не обнаружено. Вероятно, это может быть связано с двойкой ролью miRNA-125b: есть данные в пользу как онкогенной [25], так и онкосупрессорной [26] роли miRNA-125b при ГЧРПЖ и КРРПЖ. Возможно, в зависимости от стадии или молекулярно-биологической стадии эволюции опухоли эта микроРНК может играть различную роль.

Как правило, необходимость в диагностике КРРПЖ возникает на этапе, когда пациенту уже поставлен диагноз РПЖ, однако известны случаи так называемого первичного КРРПЖ, к которым относятся новообразования, изначально не реагирующие на гормональное лечение [27]. Для своевременного назначения эффективного лечения диагностику

таких случаев необходимо проводить параллельно с диагностикой РПЖ в целом. В связи с вышеизложенным при выполнении ROC-анализа мы использовали два варианта контрольных групп: 1) больные ГЧРПЖ, 2) объединенная группа больных ГЧРПЖ и Д. Результаты анализа ROC-кривых показали, что исследуемые микроРНК обладают значимым диагностическим потенциалом для детекции КРРПЖ в обоих случаях – при имеющемся диагнозе РПЖ и при первичной постановке диагноза. Наилучшими диагностическими характеристиками обладали следующие пары микроРНК (табл. 3):

1) miRNA-144/-222, -205/-375, -222/-125b, -22/-125b, -22/-144, -425/-30e, -425/-125b;

2) miRNA-144/-222, -205/-375, -222/-125b, -31/-375, -92a/-375, -660/-375;

Три пары пересекаются при использовании контрольных групп обоих видов: miRNA-144/222; 205/375; 222/125. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимом вкладе исследованных микроРНК в патогенез РПЖ и КРРПЖ,

в частности, и об их значительном потенциале в качестве неинвазивных маркеров КРРПЖ, а также как возможных мишеней для разработки новых методов терапии этой агрессивной формы РПЖ.

Заключение

В результате сравнительного исследования относительной экспрессии 14 микроРНК супернатанта мочи больных КРРПЖ и ГЧРПЖ, а также здоровых доноров обнаружены 29 дифференциально-экспрессированных пар микроРНК. Показано, что miRNA-375 входит в наибольшее число ($n=7$) диагностически значимых пар. С помощью ROC-анализа выявили 3 наиболее значимые для диагностики КРРПЖ пары микроРНК (miRNA-144/222; 205/375; 222/125) при использовании в качестве контрольной группы как больных ГЧРПЖ, так и объединенной группы Д и больных ГЧРПЖ. Таким образом, показано, что оценка относительной экспрессии внеклеточных микроРНК мочи имеет большой потенциал для диагностики КРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society; 2023. [Internet]. [cited 02.08.2024]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf.
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-280-3.
4. Meng M.V., Grossfeld G.D., Sadetsky N., Mehta S.S., Lubeck D.P., Carroll P.R. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology.* 2002; 60(3): 7–11. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01560-1.
5. Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Каstrationный уровень тестостерона и гормональная резистентность рака предстательной железы при андрогенной депривации. *Медицинский совет.* 2020; 20: 100–108. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V. The castration level of testosterone and hormonal resistance of prostate cancer in androgen deprivation therapy. *Medical Council.* 2020; 20: 100–108. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-100-108. EDN: VWAHFQ.
6. Khoshkar Y., Westerberg M., Adolfsson J., Bill-Axelsson A., Olsson H., Eklund M., Akre O., Garmo H., Aly M. Mortality in men with castration-resistant prostate cancer-A long-term follow-up of a population-based real-world cohort. *BJUI Compass.* 2021; 3(2): 173–83. doi: 10.1002/bco2.116.
7. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., van den Broeck T., Brundhorst O., Darragh J., Eberli D., De Meerleer G., De Santis M., Farolfi A., Gandaglia G., Gillessen S., Grivas N., Henry A.M., Lardas M., van Leenders G.J.L.H., Liew M., Linares Espinos E., Oldenburg J., van Oort I.M., Oprea-Lager D.E., Ploussard G., Roberts M.J., Rouvière O., Schoots I.G., Schouten N., Smith E.J., Stranne J., Wiegel T., Willems P.M., Tilki D. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024; 86(2): 148–63. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.
8. Chang H.L., Yang L.F., Zhu Y., Yao X.D., Zhang S.L., Dai B., Zhu Y.P., Shen Y.J., Shi G.H., Ye D.W. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. *Prostate.* 2011; 71(3): 326–31. doi: 10.1002/pros.21246.
9. Konoshenko M.Y., Bryzgunova O.E., Laktionov P.P. miRNAs and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021 Dec; 1876(2): 188625. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188625.
10. Konoshenko M.Y., Lekhnov E.A., Bryzgunova O.E., Zaporozhchenko I.A., Yarmoschuk S.V., Pashkovskaya O.A., Pak S.V., Laktionov P.P. The Panel of 12 Cell-Free MicroRNAs as Potential Biomarkers in Prostate Neoplasms. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(1): 38. doi: 10.3390/diagnostics10010038.
11. Sun X.B., Chen Y.W., Yao Q.S., Chen X.H., He M., Chen C.B., Yang Y., Gong X.X., Huang L. MicroRNA-144 Suppresses Prostate Cancer Growth and Metastasis by Targeting EZH2. *Technol Cancer Res Treat.* 2021; 20: 1533033821989817. doi: 10.1177/1533033821989817.
12. Fredsøe J., Rasmussen A.K.I., Thomsen A.R., Mouritzen P., Hoyer S., Borre M., Ørntoft T.F., Sørensen K.D. Diagnostic and Prognostic MicroRNA Biomarkers for Prostate Cancer in Cell-free Urine. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(6): 825–33. doi: 10.1016/j.euf.2017.02.018.
13. Aghdam A.M., Amiri A., Salarinia R., Masoudifar A., Ghasemi F., Mirzaei H. MicroRNAs as Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarkers in Prostate Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2019; 29(2): 127–39. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019025273.
14. Boeri M., Verri C., Conte D., Roz L., Modena P., Facchinetti F., Calabrò E., Croce C.M., Pastorino U., Sozzi G. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 3713–18. doi: 10.1073/pnas.1100048108.
15. Gan J., Liu S., Zhang Y., He L., Bai L., Liao R., Zhao J., Guo M., Jiang W., Li J., Li Q., Mu G., Wu Y., Wang X., Zhang X., Zhou D., Lv H., Wang Z., Zhang Y., Qian C., Feng M., Chen H., Meng Q., Huang X. MicroRNA-375 is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer through the PTPN4/STAT3 axis. *Exp Mol Med.* 2022; 54(8): 1290–305. doi: 10.1038/s12276-022-00837-6.
16. Lekhnov E.A., Amelina E.V., Bryzgunova O.E., Zaporozhchenko I.A., Konoshenko M.Y., Yarmoschuk S.V., Murashov I.S., Pashkovskaya O.A., Gorickii A.M., Zheravin A.A., Laktionov P.P. Searching for the Novel Specific Predictors of Prostate Cancer in Urine: The Analysis of 84 miRNA Expression. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(12): 4088. doi: 10.3390/ijms19124088.
17. Rishik S., Hirsch P., Grandke F., Fehlmann T., Keller A. miRNATissueAtlas 2025: an update to the uniformly processed and annotated human and mouse non-coding RNA tissue atlas. *Nucleic Acids Res.* 2025; 53(D1): 129–37. doi: 10.1093/nar/gkae1036.
18. Hasanoglu S., Göncü B., Yücesan E., Atasoy S., Kayalı Y., Özen Kandaş N. Investigating differential miRNA expression profiling using serum and urine specimens for detecting potential biomarkers for early prostate cancer diagnosis. *Turk J Med Sci.* 2021; 51(4): 1764–74. doi: 10.3906/sag-2010-183.
19. Stuopelyte K., Daniunaite K., Bakavicius A., Lazutka J.R., Jankevicius F., Jarmalaite S. The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br J Cancer.* 2016; 115(6): 707–15. doi: 10.1038/bjc.2016.233.
20. Ghorbanmehr N., Gharbi S., Korsching E., Tavallaei M., Einollahi B., Mowlana S.J. miR-21-5p, miR-141-3p, and miR-205-5p levels in urine-promising biomarkers for the identification of prostate and bladder cancer. *Prostate.* 2019; 79(1): 88–95. doi: 10.1002/pros.23714.

21. Chauhan N., Manojkumar A., Jaggi M., Chauhan S.C., Yallapu M.M. microRNA-205 in prostate cancer: Overview to clinical translation. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022; 1877(6): 188809. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188809.
22. Wang W., Kong P., Feng K., Liu C., Gong X., Sun T., Duan X., Sang Y., Jiang Y., Li X., Zhang L., Tao Z., Liu W. Exosomal miR-222-3p contributes to castration-resistant prostate cancer by activating mTOR signaling. *Cancer Sci*. 2023; 114(11): 4252–69. doi: 10.1111/cas.15948.
23. Song Q., An Q., Niu B., Lu X., Zhang N., Cao X. Role of miR-221/222 in Tumor Development and the Underlying Mechanism. *J Oncol*. 2019; 2019: 7252013. doi: 10.1155/2019/7252013.
24. Yu J., Lu Y., Cui D., Li E., Zhu Y., Zhao Y., Zhao F., Xia S. miR-200b suppresses cell proliferation, migration and enhances chemosensitivity in prostate cancer by regulating Bmi-1. *Oncol Rep*. 2014; 31(2): 910–18. doi: 10.3892/or.2013.2897.
25. Peng B., Theng P.Y., Le M.T.N. Essential functions of miR-125b in cancer. *Cell Prolif*. 2021; 54(2): e12913. doi: 10.1111/cpr.12913.
26. Budd W.T., Seasholtz-Williams S.J., Clark G.C., Weaver D., Calvert V., Petricoin E., Dragoescu E.A., O'Hanlon K., Zehner Z.E. Dual Action of miR-125b As a Tumor Suppressor and OncomiR-22 Promotes Prostate Cancer Tumorigenesis. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142373. doi: 10.1371/journal.pone.0142373.
27. Носов А.К., Воробьев Н.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы. *Практическая онкология*. 2008; 9(2): 104–16. [Nosov A.K., Vorobyov N.A. Hormone-resistant prostate cancer. *Practical Oncology*. 2008; 9(2): 104–16. (in Russian)]. EDN: QCQJMT.

Поступила/Received 22.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 12.08.2025

Принята к публикации/Accepted 03.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сайткулова Милена Максимовна, лаборант-исследователь, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1487-3900. Author ID (Scopus): 55204686500. ORCID: 0009-0000-1811-7184.

Брызгунова Ольга Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9752-3241. Author ID (Scopus): 6507738308. ORCID: 0000-0003-3433-7261.

Остальцев Илья Александрович, онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1096-5492. Author ID (Scopus): 59187089900. ORCID: 0009-0000-6351-6926.

Пак Светлана Валентиновна, заведующая отделением переливания крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7153-5064. Author ID (Scopus): 57208228505. ORCID: 0009-0009-6221-2758.

Лактионов Павел Петрович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4114-3170. Author ID (Scopus): 7003559490. ORCID: 0000-0002-0866-0252.

Коношенко Мария Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9374-8489. Author ID (Scopus): 55204686500. ORCID: 0000-0003-2925-9350.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сайткулова Милена Максимовна: сбор и обработка данных, обработка результатов исследования, написание статьи.

Брызгунова Ольга Евгеньевна: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, написание статьи, работа с графическим материалом, статистическая обработка данных.

Остальцев Илья Александрович: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Пак Светлана Валентиновна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Лактионов Павел Петрович: общее руководство проектом, научное редактирование.

Коношенко Мария Юрьевна: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, написание статьи, работа с графическим материалом, статистическая обработка данных.

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

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проектов базового бюджетного финансирования ГЗ №125012900932-4 ФГБУ ИХБФМ СО РАН.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины (Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8), протокол № 22 от 22.12.08.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Milena M. Saitkulova, Laboratory Assistant-Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 55204686500. ORCID: 0009-0000-1811-7184.

Olga E. Bryzgunova, PhD, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6507738308. ORCID: 0000-0003-3433-7261.

Ilya A. Ostaltsev, MD, Oncologist, National Medical Research Center named after ak. E.N. Meshalkin, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 59187089900. ORCID: 0009-0000-6351-6926.

Svetlana V. Pak, Head of the Blood Transfusion Department, National Medical Research Center named after ak. E.N. Meshalkin, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57208228505. ORCID: 0009-0009-6221-2758.

Pavel P. Laktionov, MD, PhD, Head of Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7003559490. ORCID: 0000-0002-0866-0252.

Maria Yu. Konoshenko, MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 55204686500. ORCID: 0000-0003-2925-9350.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Milena M. Saitkulova: data collection and processing, analysis of research results, drafting the manuscript.

Olga E. Bryzgunova: development of the scientific concept, study design, manuscript writing, work with graphical materials, statistical data processing.

Ilya A. Ostaltsev: collection of research material, data collection and processing.

Svetlana V. Pak: collection of research material, data collection and processing.

Pavel P. Laktionov: overall project supervision, scientific editing.

Maria Yu. Konoshenko: development of the scientific concept, study design, manuscript writing, work with graphical materials, statistical data processing.

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

Funding

The study was carried out within the framework of basic budget funding projects of the Russian Ministry of Education and Science (No. 125012900932-4).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia), protocol No. 22 dated December 22, 2008.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-93-98
УДК: 616.65-006.6-08-06:615.849.1



Для цитирования: Ефанова Е.В., Старцева Ж.А., Фурсов С.А., Чернышова А.Л., Ткачук О.А., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Черняков А.А. Влияние синбиотиков на лучевые реакции и кишечную микробиоту на фоне проведения дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 93–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-93-98

For citation: Efanova E.V., Startseva Zh.A., Fursov S.A., Chernyshova A.L., Tkachuk O.A., Sorokin O.V., Zinatulin S.N., Chernyakov A.A. Effect of synbiotics on radiation-induced reactions and intestinal microbiota during external beam radiation therapy in patients with prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 93–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-93-98

ВЛИЯНИЕ СИНБИОТИКОВ НА ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ И КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Ефанова^{1,2}, Ж.А. Старцева³, С.А. Фурсов^{1,2}, А.Л. Чернышова^{1,4},
О.А. Ткачук^{1,2}, О.В. Сорокин⁵, С.Н. Зинатулин⁵, А.А. Черняков³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52

²ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»
Россия, 630108, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Россия, г. Новосибирск, 630055, ул. Речкуновская, 15

⁵ООО «Веда Генетика»

Россия, г. Новосибирск, 630108, пер. 1-й Пархоменко, 14

Аннотация

Введение. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является одним из основных методов лечения рака предстательной железы, однако несмотря на внедрение в клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования, улучшение способов планирования лечения, актуальной остается проблема лучевых реакций, возникающих при проведении данного метода лечения. В связи с этим поиск и разработка новых препаратов сопроводительного лечения при лучевой терапии являются актуальной проблемой.

Цель исследования – оценить влияние синбиотика «ВедаБиотик» и препаратов «Фитолизат Гастро», «Фитолизат Урологический», введенных в диету для пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы, на развитие лучевых реакций со стороны мочевого пузыря и кишечника, а также изучить состояние кишечной микробиоты на фоне ДЛТ. **Материал и методы.** В исследование включены 15 пациентов с аденокарциномой предстательной железы Т3–4N0M0 стадии, которым проводилась ДЛТ в отделении радиотерапии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» в период с ноября по декабрь 2024 г. Больные получали 3D-конформную лучевую терапию с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза, разовая очаговая доза 2,5/2,5/1,8 Гр, СОД 80/80/50 изоГр, число фракций – 28. В диету больных на все время проведения лучевой терапии включались указанные синбиотики, которые принимались в соответствии с инструкцией по применению. У всех пациентов проводилась максимальная андрогенная блокада, которая включала медикаментозную кастрацию препаратами – аналогами ЛГРГ. **Результаты.** Анкетирование больных показало снижение частоты никтурии до 2–3 раз за ночь. Кроме того, фиксировались уменьшение дискомфорта при мочеиспускании, отсутствие симптомов метеоризма, а по данным ПЦР-анализа отмечено восстановление баланса микрофлоры кишечника, которое проявилось в повышении содержания лакто- и

бифидобактерий, а также бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*. **Заключение.** Полученные результаты показывают, что на фоне включения в диету синбиотика «ВедаБиотик», препаратов «Фитолизат Гастро», «Фитолизат Урологический» у пациентов, получающих ДЛТ с облучением предстательной железы, семенных пузырьков и лимфатических узлов малого таза, наблюдается тенденция к уменьшению дизурических симптомов, метеоризма, а также восстановление баланса микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, лучевые реакции, пробиотики, синбиотики, «ВедаБиотик», «Фитолизат Гастро», «Фитолизат Урологический».

EFFECT OF SYNBIOTICS ON RADIATION-INDUCED REACTIONS AND INTESTINAL MICROBIOTA DURING EXTENAL BEAM RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

E.V. Efanova^{1,2}, Zh.A. Startseva³, S.A. Fursov^{1,2}, A.L. Chernyshova^{1,4},
O.A. Tkachuk^{1,2}, O.V. Sorokin⁵, S.N. Zinatulin⁵, A.A. Chernyakov³

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

²Novosibirsk Clinical Oncology Center
2, Plakhotny St., Novosibirsk, 630108, Russia

³Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

⁴National Medical Research Center named after ak. E.N. Meshalkin, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

⁵Veda Genetika LLC
14, 1-st Parkhomenko per., Novosibirsk, 630108, Russia

Abstract

Background. External beam radiation therapy (EBRT) is one of the primary treatment modalities for patients with prostate cancer. Despite advancements in radiotherapy technology and planning, significant challenges in managing radiation-induced reactions remain. In this regard, the search and development of new drugs to mitigate side effects from radiotherapy is a critical research area. **The purpose of the study** was to evaluate the effect of synbiotics (VedaBiotic, Phytolysate Gastro, Phytolysate and Urological) on the development of radiation-induced bladder and bowel reactions, as well as to study the state of gut microbiota during EBRT in prostate cancer patients. **Material and Methods.** The study included 15 patients diagnosed with stage T3–4N0M0 prostate cancer (adenocarcinoma) receiving EBRT at Radiotherapy Department of Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center. From November 2024 to December 2024, patients received 3D conformal radiation therapy delivered to the prostate, seminal vesicles, and pelvic lymph nodes at single doses of 2.5/2.5/1.8 Gy to total doses of 80/80/50 Gy in 28 fractions, respectively. Patients used synbiotics as the dietary supplement during radiation therapy in accordance with the instructions on the label. All patients underwent maximum androgen blockade including chemical castration with LHRH agonists. **Results.** A survey of patients showed reduction in nocturia to 2–3 episodes per night. There was also a decrease in urination discomfort and the absence of symptoms of flatulence. PCR analysis detected an increase in beneficial bacteria, namely *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species (lacto-bifidobacteria), and *Faecalibacterium prausnitzii*, indicating a restoration of a healthy balance in the intestinal microflora. **Conclusion.** The results obtained show that the inclusion of synbiotics (VedaBiotic, Phytolysate Gastro, Phytolysate and Urological) in the diet can reduce dysuric symptoms, flatulence, and help restore intestinal microflora balance in patients receiving EBRT to the prostate, seminal vesicles, and pelvic lymph nodes.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, radiation reactions, probiotics, synbiotics, VedaBiotic, Phytolysate Gastro, Phytolysate Urological.

Введение

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) – один из основных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ). Актуальной остается проблема лучевых осложнений, возникающих при проведении данного метода лечения. С лучевой терапией связано развитие дисбиоза кишечника, а именно избыточный рост и активизация *Clostridium difficile*

и реже *Klebsiella oxytoca*, что является одной из причин устойчивой диареи на фоне проведения лучевой терапии и на долгое время после ее окончания [1, 2]. Микробиота в совокупности со многими другими факторами риска приводит к коллективной ответственности за процесс канцерогенеза. К настоящему времени опубликовано достаточно много результатов исследований, посвященных

связи между кишечной микробиотой и развитием злокачественных новообразований дыхательного, мочеполового, желудочно-кишечного трактов. Дизурические расстройства во время радиотерапии отрицательно влияют на качество жизни пациентов и могут привести к нежелательным перерывам в лечении. Для обеспечения непрерывности курса дистанционного облучения необходимо использовать весь имеющийся арсенал сопроводительной терапии [3, 4].

В настоящее время известны препараты, оказывающие влияние на восстановление микробиоты. Синбиотик «ВедаБиотик» включает в себя 11 штаммов-пробиотиков: 6 штаммов бифидобактерий: (*Bifidobacterium bifidum* (2 штамма), *B. longum* (2 штамма), *B. breve*, *B. adolescentis*); 4 штамма лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*); *Streptococcus thermophilus*, которые усиливают и дополняют действие друг друга; комплекс пребиотиков (аскорбиновая кислота, лактулоза; природный сорбент – микрокристаллическая целлюлоза). «ВедаБиотик» оказывает модулирующее влияние на продукцию цитокинов, вызывая снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИФН γ и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [5, 6]. Пребиотические факторы способствуют эффективному восстановлению, росту и развитию полезной микрофлоры кишечника. «Фитолизат Гастро», содержащий в своем составе лизат бифидобактерий, лактобактерий, пропионовокислых бактерий, а также экстракты лекарственных растений (алоэ, фенхеля, корня куркумы, имбиря, листьев подорожника, цветков ромашки, плодов облепихи), оказывает иммуномодулирующее, антибактериальное, противовоспалительное действие. Комплексное действие препарата позволяет бороться с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, поддерживая при этом рост и развитие полезной микрофлоры кишечника [7, 8]. «Фитолизат Урологический» содержит метабиотики (лизаты бифидобактерий, лактобактерий и пропионовокислых бактерий), а также экстракты брусники, толокнянки, хвоща полевого, почечного чая, горца птичьего, череды, пастушьей сумки. Данный препарат обладает выраженным противовоспалительным, антибактериальным, противовоспалительным эффектом, что препятствует развитию заболеваний мочевыводящей системы.

Цель исследования – оценить влияние синбиотика «ВедаБиотик», препаратов «Фитолизат Гастро», «Фитолизат Урологический», введенных в диету для больных раком предстательной железы, на развитие лучевых реакций со стороны мочевого пузыря и кишечника, а также изучить состояние кишечной микробиоты на фоне проведения ДЛТ.

Материал и методы

Выполнено описательное исследование, в которое включено 15 пациентов с аденокарциномой

предстательной железы Т3–4N0M0 стадии, получавших лучевую терапию в отделении радиотерапии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», который является клинической базой кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

С ноября по декабрь 2024 г. больные получали 3D-конформную лучевую терапию (3D-CRT) по технологии объёмно-модулированной терапии – VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза разовой очаговой дозой 2,5/2,5/1,8 Гр до СОД 80/80/50 изоГр. В диету пациентам во время радиотерапии включались синбиотик «ВедаБиотик» (номер партии 10823), «Фитолизат Гастро» (номер партии 10623), «Фитолизат Урологический» (номер партии 10623), которые принимались в соответствии с инструкцией по применению. У всех больных с момента постановки диагноза проводилась максимальная андрогенная блокада, которая включала медикаментозную кастрацию препаратами – аналогами ЛГРГ (агониста лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона). В качестве аналога ЛГРГ использовался препарат бусерелин – 3,75 мг, внутримышечная инъекция один раз в 28 дней.

Критерии включения в исследование: аденокарцинома предстательной железы (Т3–4N0M0); подтвержденная по данным гистологического исследования биопсийного материала необходимость в проведении ДЛТ с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза; статус пациента по шкале ECOG не более 2 или индексе Карновского не менее 50 %; обязательная медикаментозная андрогенная блокада препаратами – аналогами ЛГРГ; отсутствие выраженной сопутствующей патологии.

За неделю до начала лучевой терапии и на следующий день после завершения курса ДЛТ с целью изучения эффективности терапии сопровождения давалась анамнестическая оценка дизурических и диспепсических расстройств (частота никтурии, жалобы на жжение, зуд при мочеиспускании, выраженность метеоризма) и на базе лаборатории ООО «ВедаГенетика» с помощью персонализированного теста «Микрофлора человека» исследовалась микрофлора кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией. Целесообразность исследования состояния кишечной микробиоты обусловлена тем, что при ДЛТ предстательной железы, семенных пузырьков и лимфатических узлов малого таза в зону облучения попадают петли кишечника и в связи с этим возможны изменения микробиома.

Результаты и обсуждение

Анализ жалоб показал, что в начале лечения частота позывов к мочеиспусканию в ночное время составляла 5 раз за ночь, после окончания ДЛТ на-

Таблица/Table

Состояние кишечной микробиоты у пациентов
The gut microbiota in patients participating in the study

Показатель/Indicator	Результаты/Results		
	До начала ДЛТ/ Before starting EBRT	После завершения ДЛТ/ After completing EBRT	Референтные значения/ Reference values
Общая бактериальная масса микробиоты/ Total bacterial mass of the microbiota	10 ⁸ –10 ¹⁰	10 ¹¹ –10 ¹²	10 ¹¹ –10 ¹³
Количество бифидобактерий/Number of bifidobacteria	10 ⁸ –10 ⁹	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ⁹ –10 ¹⁰
Количество лактобактерий/The number of lactobacilli	10 ⁵ –10 ⁶	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸
Количество бактерий <i>E. coli</i> /Number of <i>E. coli</i>	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁸
Количество бактероидов/Number of bacteroids	10 ⁸ –10 ¹⁰	10 ¹⁰ –10 ¹²	10 ⁹ –10 ¹²
Количество бактерий <i>F. prausnitzii</i> /Number of <i>F. prausnitzii</i>	10 ⁶ –10 ⁷	10 ⁸ –10 ¹⁰	10 ⁸ –10 ¹¹
Количество бактерий <i>C. difficile</i> /Number of <i>C. difficile</i>	Отсутствие/Absence	Отсутствие/Absence	Отсутствие/Absence
Количество бактерий <i>Klebsiella</i> /Number of <i>Klebsiella</i>	Отсутствие/Absence	Отсутствие/Absence	Не более 10 ⁵ / No more than 10 ⁵
Количество грибов рода <i>Candida</i> /Number of <i>Candida</i>	Отсутствие/Absence	Отсутствие/Absence	Не более 10 ⁵ / No more than 10 ⁵
Количество бактерий <i>S. Aureus</i> /Number of <i>S. Aureus</i>	Отсутствие/Absence	Отсутствие/Absence	Не более 10 ⁵ / No more than 10 ⁵
Соотношение бактерий: <i>Bacteroides fragilis</i> group к <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> / The ratio of bacteria: <i>Bacteroides fragilis</i> group to <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	40–100	35–50	0,01–100

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

блюдалось снижение частоты никтурии до 2 раз. Кроме того, больными отмечалось уменьшение дискомфорта (жжение, зуд) при мочеиспускании, отсутствие симптомов метеоризма.

При анализе состояния микробиоты кишечника обнаружено, что у пациентов, получавших исследуемые препараты, после курса ДЛТ отмечено восстановление баланса микрофлоры кишечника, которое проявилось в повышении содержания лакто- бифидобактерий, а также бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*, которые препятствуют развитию системных воспалительных процессов в кишечнике (таблица).

Закключение

Полученные результаты показывают, что на фоне включения в диету синбиотика «ВедаБиотик», препаратов «Фитолизат Гастро», «Фитолизат Урологический» у пациентов, получающих ДЛТ с облучением предстательной железы, семенных пузырьков и лимфатических узлов малого таза, наблюдается тенденция к уменьшению дизурических расстройств, метеоризма, а также восстановление баланса микрофлоры кишечника. Таким образом, новое поколение синбиотиков, вероятно, имеет системный саногенный эффект, и их фармакологические эффекты требуют дальнейшего изучения для оценки возможности включения в программы сопроводительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В. Микриом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2018; 8(3S1): 56–69. [Bagirowa N.S., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V. Microbiome and cancer: is there a connection? Literature review. Malignant Neoplasms. 2018; 8(3S1): 56–69. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69. EDN: JQTIQK.

2. Рак предстательной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2020. [Prostate cancer: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (in Russian)]. [Internet]. [cited 10.01.2025]. URL: https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update.

3. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. Вестник интенсивной терапии 2008; 2: 43–50. [Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support of oncological patients: Possibilities and challenges. Intensive Care Herald. 2008; 2: 43–50. (in Russian)]. EDN: RDFKLN.

4. Мансурова А.С., Войццкий В.Е., Красильников С.Э., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Панова А.С., Бакулин К.А., Молокеев А.В. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников. Journal of Siberian Medical Sciences. 2022; (4): 15–24. [Mansurova A.S., Voitsitsky V.E., Krasilnikov S.E., Sorokin O.V., Zinatuln S.N., Panova A.S., Bakulin K.A., Molokeev A.V. The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with malignant ovarian neoplasms. Journal of Siberian Medical Sciences. 2022; (4): 15–24. (in Russian)]. doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24. EDN: LNCUZL.

5. Маркова Е.В., Сорокин О.В., Гольдина И.А., Савкин И.В., Князева М.А., Серенко Е.В., Бакулин К.А., Молокеев А.В. Иммуномодулирующие свойства пробиотического препарата «ВедаБиотик» при старении. Journal of Siberian Medical Sciences. 2021; (1): 41–54. [Markova E.V., Sorokin O.V., Goldina I.A., Savkin I.V., Knyazheva M.A., Serenko E.V., Bakulin K.A., Molokeev A.V. Immunomodulatory properties

of the probiotic drug VedaBiotic during aging. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021; (1): 41–54. (in Russian)]. doi: 10.31549/2542-1174-2021-1-41-54. EDN: HXSQBL.

6. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3S2-1): 607–26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., Mitin T., Popov A.M. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Malignant Tumors*. 2022; 12(3S2-1): 607–26. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626. EDN: GELPDX.

7. Дагдейл Э., Гилберт А., Ли Д.Л.Ю., Лопез Х., Мооркрафт С.Ю., Нео К., Пендер А., Прествич Р., Тернбулл С., Алексеев Б.Я., Алексеева Г.С., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Костин А.А., Лапина С.Е., Полевая Ю.П., Сергеева Н.С., Тюрин Н.Г., Хмелевский Е.В., Хомяков В.М., Хороненко В.Э.; под редакцией С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли,

Д. Каннингэма, А.Д. Каприн. Сопроводительная терапия в онкологии. М., 2016. 440 с. [Dugdale E., Gilbert A., Lee D.L.Y., Lopez H., Moorcraft S.Y., Neo K., Pender A., Prestwich R., Turnbull S., Alekseev B.Ya., Alekseeva G.S., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Kostin A.A., Lapina S.E., Polevaya Yu.P., Sergeeva N.S., Tyurina N.G., Khmelevsky E.V., Khomyakov V.M., Khoronenko V.E.; eds. S.Yu. Moorcraft, D.L.Y. Lee, D. Cunningham, A.D. Kaprin. *Accompanying therapy in oncology*. Moscow, 2016. 440 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9704-3865-7. EDN: TTXMEF.

8. Rave-Fränk M., Malik I.A., Christiansen H., Naz N., Sultan S., Amanzada A., Blaschke M., Cameron S., Ahmad S., Hess C.F., Ramadori G., Moriconi F. Rat model of fractionated (2 Gy/day) 60 Gy irradiation of the liver: long-term effects. *Radiat Environ Biophys*. 2013; 52(3): 321–38. doi: 10.1007/s00411-013-0468-7.

Поступила/Received 28.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 03.06.2025

Принята к публикации/Accepted 03.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефанова Екатерина Владимировна, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; радиотерапевт, ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6365-3171. ORCID: 0009-0008-2280-1198.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Author ID (Scopus): 57188995294. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Фурсов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9714-0875. ORCID: 0009-0004-1637-256X.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; директор Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Ткачук Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7345-6308. ORCID: 0000-0002-6006-7093.

Сорокин Олег Викторович, кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ВедаГенетика» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0001-7227-4471.

Зинатуллин Сергей Накифович, врач-консультант, ООО «ВедаГенетика» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0006-1015-8911.

Черняков Александр Алексеевич, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6269-5998. ORCID: 0000-0003-0829-0340.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ефанова Екатерина Владимировна: дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание статьи.

Старцева Жанна Александровна: корректура статьи.

Фурсов Сергей Александрович: общее руководство исследованием, корректура статьи.

Чернышова Алена Леонидовна: корректура статьи.

Ткачук Ольга Анатольевна: дизайн исследования, корректура статьи.

Сорокин Олег Викторович: дизайн исследования, предоставление материала исследования.

Зинатуллин Сергей Накифович: дизайн исследования, предоставление материала исследования.

Черняков Александр Алексеевич: корректура 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 Старцева Ж.А. (доктор медицинских наук, профессор РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Новосибирского областного клинического онкологического диспансера (Россия, 630108, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2), протокол № 144 от 17.07.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Efanova, MD, Assistant, Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Novosibirsk Clinical Oncology Center (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0008-2280-1198.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57188995294. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Sergey A. Fursov, MD, DSc, Professor, Head of the Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Novosibirsk Clinical Oncology Center (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0004-1637-256X.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, National Medical Research Center named after E.N. Meshalkin, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Olga A. Tkachuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6006-7093.

Oleg V. Sorokin, MD, PhD, General Director, Veda Genetika LLC (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7227-4471.

Sergey N. Zinatulin, Consulting Physician, Veda Genetika LLC (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0006-1015-8911.

Aleksandr A. Chernyakov, MD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0829-0340.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina V. Efanova: study design, data collection and processing, writing of the manuscript.

Zhanna A. Startseva: proofreading of the manuscript.

Sergey A. Fursov: general management of the study, proofreading of the manuscript.

Alena L. Chernyshova: manuscript proofreading.

Olga A. Tkachuk: study design, proofreading of the manuscript.

Oleg V. Sorokin: study design, providing study material.

Sergey N. Zinatulin: study design, providing study material.

Aleksandr A. Chernyakov: proofreading 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. Startseva Zh.A. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Novosibirsk Oblast Clinical Oncological Dispensary (2, Plakhotny St., Novosibirsk, 630108, Russia), protocol No. 144 dated July 17, 2023.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-99-111
УДК: 616.329-006.6-084-036.2



Для цитирования: Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака пищевода. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 99–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-99-111

For citation: Zaridze D. G. Epidemiology and prevention of esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 99–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-99-111

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ПИЩЕВОДА

Д.Г. Заридзе

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Цель исследования – анализ заболеваемости и смертности от рака пищевода (РП) в мире и России; обзор литературы, посвященной этиологии и факторам риска РП. **Материал и методы.** Используются базы данных GLOBOCAN, «Рак на пяти континентах» и справочники МНИОИ им. П.А. Герцена по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований и состоянию онкологической помощи в России; проведен систематический поиск опубликованных работ в базах данных PubMed и Cochrane Library. **Результаты.** Для РП характерна выраженная географическая вариабельность в заболеваемости. Высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в странах Южной и Юго-Восточной Азии, низкие – в Европе и Северной Америке. В России заболеваемость РП низкая. Однако в некоторых регионах этот показатель в 2 раза превышает общероссийский. В мире 85 % случаев РП имеют гистологическое строение плоскоклеточного рака (ПКР) и 14 % – аденокарциномы (АК). Плоскоклеточный РП встречается чаще в странах Восточной, Южной и Центральной Азии, АК преобладает в странах Северной Америки, Западной и Северной Европы. Заболеваемость от ПКР снижается, а заболеваемость АК растет. Доказанные факторы риска ПКР – курение, потребление алкоголя, горячего чая, опия, экспозиция к дыму горения биомассы (дров) в помещении, недостаток в диете овощей и фруктов. Основной фактор риска АК – избыточная масса тела. Риск АК повышен у лиц с диагнозом гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и эзофагита Барретта (ЭБ). Идентифицированы соматические мутационные сигнатуры – результат экспозиции к основным факторам риска РП: табачному дыму, потреблению алкоголя, опия. Выявлены мутации, вызванные ферментами семейства APOBEC. Профилактические меры, направленные на снижение распространенности перечисленных факторов риска ПКР, уже привели к снижению заболеваемости ПКР. Однако сохраняется необходимость продолжения активной профилактической работы, с учетом региональных особенностей. Профилактика АК, которая должна включать контроль избыточного веса, своевременную диагностику и лечение ГЭР и ЭБ, пока не очень эффективна. **Заключение.** Перечисленные факторы и связанные с ними сигнатуры не объясняют выраженную географическую вариабельность в заболеваемости РП. Для поиска неизвестных канцерогенных факторов с не мутационным, а эпигенетическим механизмом действия рекомендовано проведение дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, аденокарцинома, эпидемиология, профилактика, факторы риска, мутационные сигнатуры.

EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF ESOPHAGEAL CANCER

D.G. Zaridze

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

Abstract

The aim of the study is to analyze incidence and mortality of esophageal cancer (EC) in the world and Russia; conduct a systematic review of literature of EC causes. **Material and Methods.** GLOBOCAN, Cancer Incidence in Five Continents and the Annual Directories of Cancer Incidence and Mortality in Russia (MNIOL P.A. Hertsen) were used; a systematic search of the published papers on EC risk factors was carried out in the PubMed and Cochrane Library databases. **Results.** EC is characterized by pronounced geographic variability in incidence. High incidence is noted in China, Mongolia, Iran. In Russia incidence of EC is low. In some regions, however, incidence is twice as high as in Russia overall. In the world, 85 % of EC cases have the histological structure of squamous cell carcinoma (SCC) and 14 % – adenocarcinoma (AC). SCC is more common in the countries of East, South and Central Asia, AC prevails in countries of North America, Western and Northern Europe. The incidence of SCC is decreasing, while incidence of AC is increasing. The main risk factors for SCC are smoking, consumption of alcohol, hot tea, opium, exposure to indoor biomass (wood) smoke, and dietary deficiency in vitamins and minerals. The main risk factor for AC is overweight. The risk of AC is increased in people with Gastro-Esophageal Reflux (GER) and Barrettes Esophagus (BE). Molecular signatures caused by EC risk factors have been identified, including mutations, associated with tobacco smoking, alcohol consumption and opium use. Mutations caused by enzymes of the APOBEC family have also been discovered. Preventive measures aimed at reducing the prevalence of SCC risk factors, in particular, control of tobacco smoking, consumption of alcohol, diet modification have already led to a decrease in the incidence of EC. However, there remains a need to continue active preventive work, taking into account regional patterns. Prevention of AC, which should include control of excess weight, timely diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux GER and BE, is not yet very effective. **Conclusion.** The described risk factors and associated mutational signatures do not explain the pronounced geographic variability in EC incidence. Further studies are needed to search for unknown carcinogenic factors with a non-mutational, but epigenetic mechanism of action.

Key words: squamous cell cancer, adenocarcinoma, epidemiology, prevention, risk factors, mutational signatures.

Введение

Рак пищевода (РП) относится к злокачественным новообразованиям (ЗНО) с неблагоприятным прогнозом. Общая популяционная 5-летняя выживаемость больных РП варьирует в пределах 5–20 %. Показатели выживаемости не претерпели значительных изменений в результате внедрения инновационных методов хирургического лечения, лекарственной и лучевой терапии. Идентифицированы факторы риска РП, однако они не объясняют выраженную географическую вариабельность в заболеваемости РП. Тем не менее научно обоснованная профилактика остается основным направлением для снижения заболеваемости и смертности от РП.

В представленном обзоре проведен анализ статистических данных по заболеваемости и смертности от плоскоклеточного рака (ПКР) и аденокарциномы (АК) пищевода в мире и России, динамики этих показателей, опубликованных литературных источников, посвященных дескриптивной эпидемиологии, факторам риска и их распространенности, особенностям мутационного профиля РП и методам первичной профилактики и скрининга РП.

Дескриптивная эпидемиология

РП занимает 11-е место в структуре заболеваемости и 7-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире. В 2022 г. зарегистрировано 511 054 новых случая РП, что составляет 2,6 % от всех диагностированных ЗНО, и

445 391 случай смерти, или 4,6 % от всех умерших от ЗНО. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (СПЗ) и смертности (СПС) РП составляют 5,0 и 4,3 на 100 000 населения соответственно. РП чаще встречается у мужчин (365 225), чем у женщин (145 829). Число заболевших и число умерших в 2,5 раза выше у мужчин, чем у женщин [1, 2].

Для РП характерна выраженная географическая вариабельность в заболеваемости и смертности. Самая высокая заболеваемость отмечена в ряде регионов Восточной и Центральной Азии, в частности, в некоторых регионах Китая, Монголии, Ирана и других стран так называемого Каспийского пояса, а именно: в районах Туркменистана и Казахстана, прилегающих к Каспийскому морю, и в Южной Африке. В Азии зарегистрировано 74,9 % всех случаев РП, в Европе – 10,5 %, Африке – 5,9 %, Северной Америке – 4,3 %, Южной Америке – 4 %. Почти половина всех случаев РП диагностирована в Китае – 43,8 % [1, 2].

В некоторых китайских регионах отмечаются самые высокие показатели заболеваемости РП в мире. Первое и второе места среди мужчин с СПЗ – 95,1 и 91,7 занимают два китайских округа – Цысянь и Яньтин; у женщин также китайские канцер-регистры занимают первые 3 места в мире с СПЗ – 58,2 (Яньтин), 55,9 (Цысянь) и 47,0 (Ланчжун). Последующие ранговые места, со значительным отрывом, у индийских, южноафриканских и иранских регистров (рис. 1, 2) [1, 2].

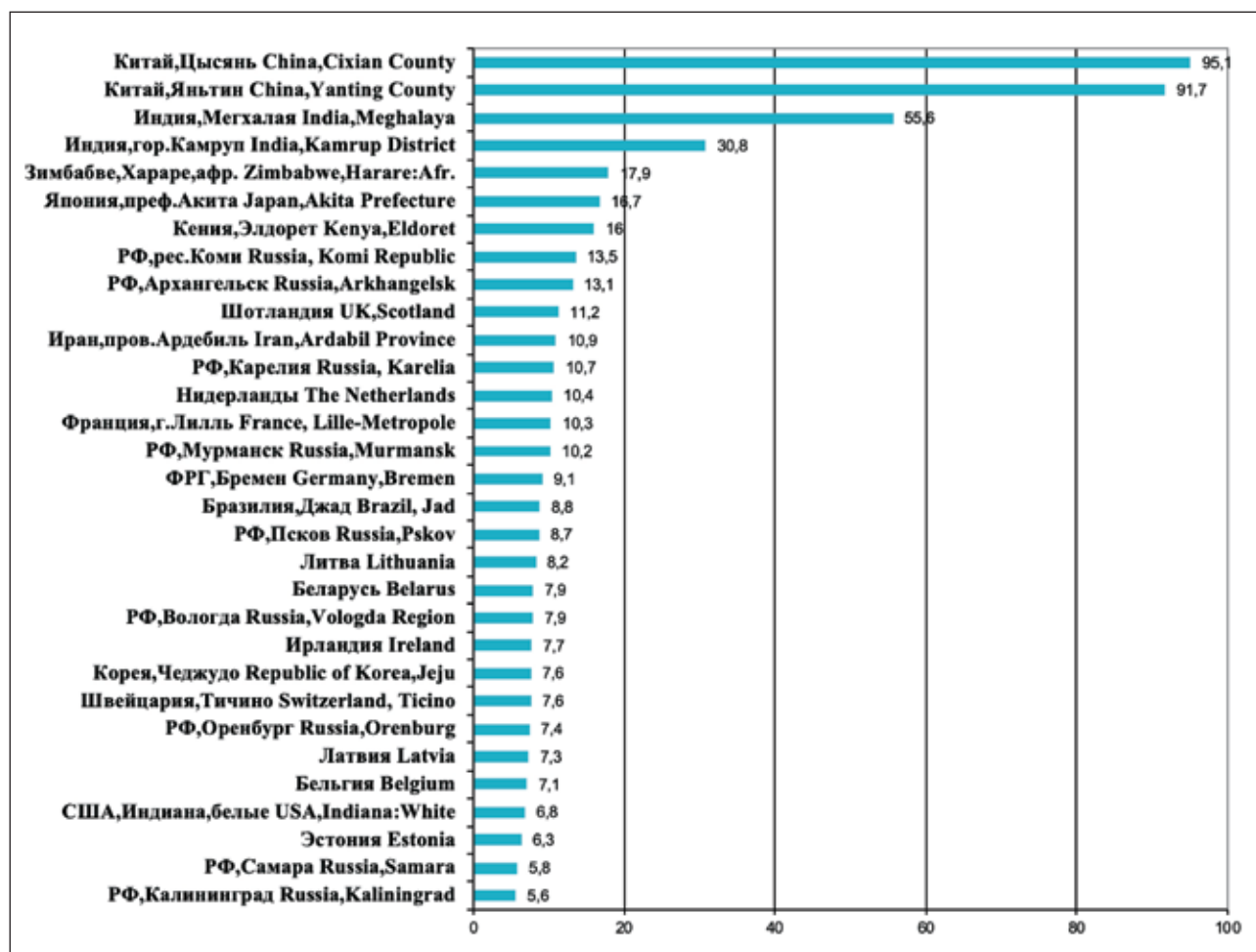


Рис. 1. Регионы мира с наибольшей заболеваемостью раком пищевода у мужчин (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]
 Fig. 1. Regions of the world with the highest incidence of esophageal cancer in men (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]

Мировая статистика смертности представлена странами, а не административными регионами внутри стран, как это было показано выше. На рис. 3 представлены заболеваемость и смертность от РП в странах мира. Очень высокие показатели зарегистрированы в Малави, Бангладеш, Монголии, ряде африканских стран и Китае. Показатели заболеваемости и смертности от РП практически одинаковы. Из общей картины выпадает Япония, где заболеваемость РП значительно выше, чем смертность. Этот феномен можно объяснить проведением в Японии скрининга РП, в результате которого растет заболеваемость и снижается смертность.

Гистологическое строение РП в большинстве случаев в мире соответствует ПКР – 85 % случаев и 14 % случаев АК. ПКР встречается чаще в странах Восточной, Южной и Центральной Азии, в то время как АК превалирует в Австралии, Канаде, США, в странах Северной и Западной Европы [3]. Преобладание ПКР над АК наиболее выражено в Китае и других регионах очень высокого риска. Например, в округе Цысянь ПКР составляет 98 %.

Аналогичная картина наблюдается в других регистрах с высокой заболеваемостью. В Индии частота ПКР среди мужчин составляет 96–98 %, в Японии ПКР диагностируется в 91–94 %. ПКР все еще преобладает среди мужского населения в странах Южной Европы: во Франции и Италии ПКР составляет от 65 до 70 %. В Восточной Европе также превалирует ПКР. В Польше он составил 85 %, а АК – 9 %; в Словакии – в 81 % случаев диагностируется ПКР, а АК – в 13 %. В то же время в Северной Европе соотношение этих двух гистологических форм среди мужчин меняется в сторону преобладания АК. Например, в Нидерландах АК составляет 70,4 %, а ПКР – 24 %. В Норвегии АК – 64 % и ПКР – 32 %. В США среди белого населения преобладает АК, а среди афроамериканцев – ПКР. Так, по статистическим данным SEER, которая включает результаты 18 канцер-регистров США, среди белых мужчин частота АК составляет 74 %, а ПКР – 20 %; а у чернокожих мужчин больше ПКР, чем АК, – 79 и 17 % соответственно. Отношение частоты двух наиболее частых гистотипов РП среди

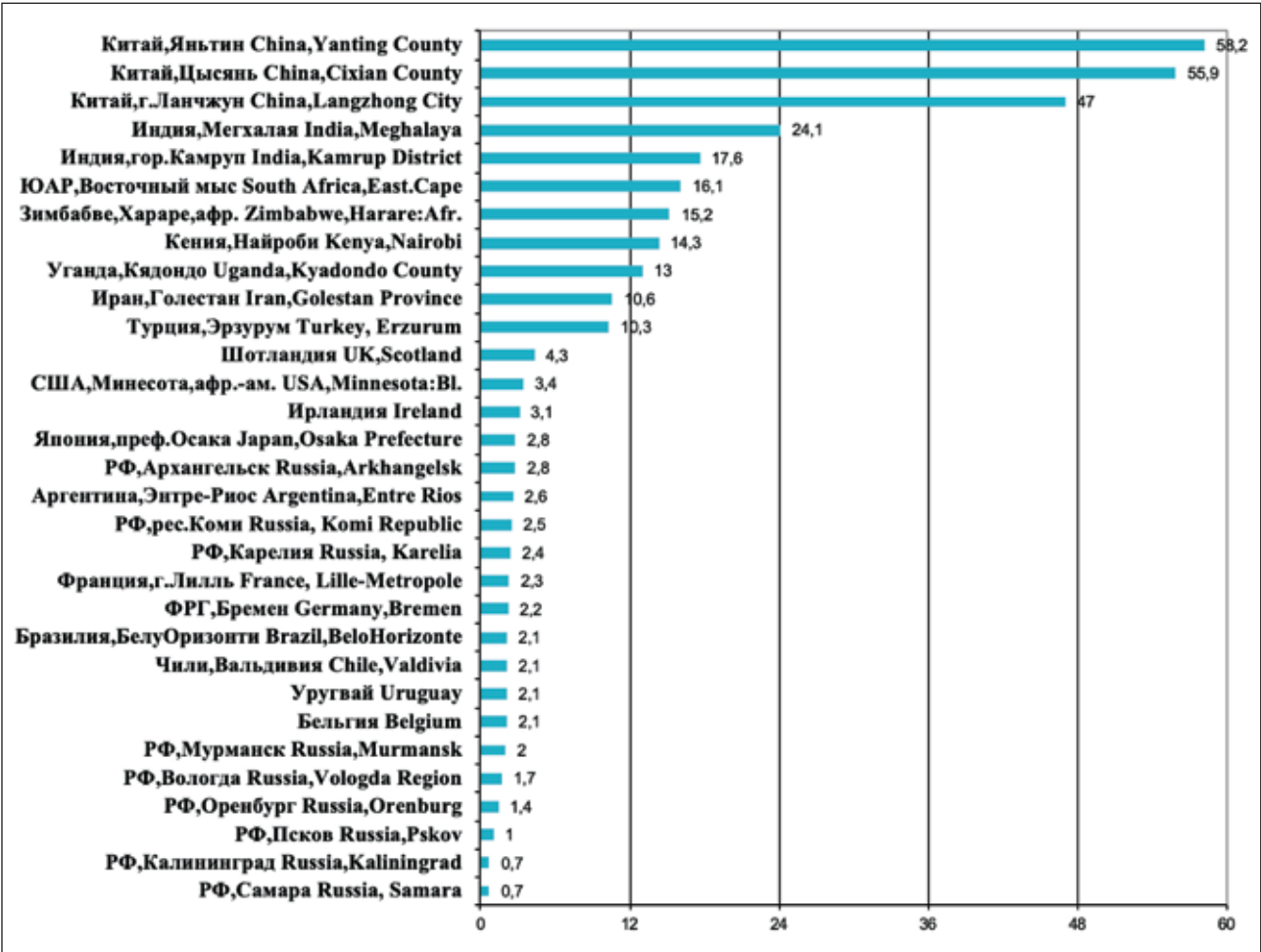


Рис. 2. Регионы мира с наибольшей заболеваемостью раком пищевода у женщин (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]
Fig. 2. Regions of the world with the highest incidence of esophageal cancer in women (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]

женщин практически повторяет представленные данные у мужчин [4].

Анализ динамики заболеваемости, основанный не на административном делении мира, а на географических регионах, показал, что с 1990 по 2017 г. суммарный (все регионы) средний годовой процент изменения (СГПИ) СПЗ для обоих полов составил -1,21 %. Заболеваемость снизилась за счет женщин. У мужчин заболеваемость практически не изменилась. Наибольшее снижение отмечается в регионах с высокой заболеваемостью, а именно в Центральной Азии (-3,28 %) и Восточной Азии (-2 %). В Европе СГПИ варьирует от -0,35 % в Западной Европе до -0,89 % в Восточной Европе. Снижение смертности от РП в мире коррелирует с темпами снижения заболеваемости. Так, СГПИ смертности в мире у мужчин составил -1,30 %, а у женщин – -2,23 %. Наиболее высокие темпы снижения смертности отмечены в регионах с высокой заболеваемостью в Центральной Азии (-3,23 %) и Восточной Азии (-2,54 %). Темпы снижения смертности в Европе отражают темпы снижения заболеваемости [4–6].

Заболеваемость и смертность от АК, в отличие от ПКР, растет. Так, например, в США среди мужчин на фоне снижения заболеваемости ПКР растет заболеваемость АК. Причем такой тренд отмечен как у белых, так и темнокожих мужчин. У белых мужчин виден перекрест кривых АК и ПКР в 1990-х гг., что привело к изменению отношения АК к ПКР в пользу первой гистологической формы. Прогнозируется, что к 2040 г. количество диагностируемых в год случаев рака пищевода вырастет до 957 000, из которых АК составит 141 300, а ПКР – 806 000 случаев [4, 6].

В России в 2023 г. РП заболели 7 979 человек (6 124 мужчины и 1 855 женщин) и умерли 6 606 больных (5 131 мужчина и 1 475 женщин). СПЗ составляют 5,6 и 1,1, а СПС – 4,7 и 0,8 для мужчин и женщин соответственно. В некоторых регионах России, например, в Архангельской области (13,3), в республиках Бурятия (11,9), Коми (10,9), Удмуртия (9,4) заболеваемость у мужчин высокая и в 2 раза превышает показатель заболеваемости по России в целом. У женщин самые высокие по-

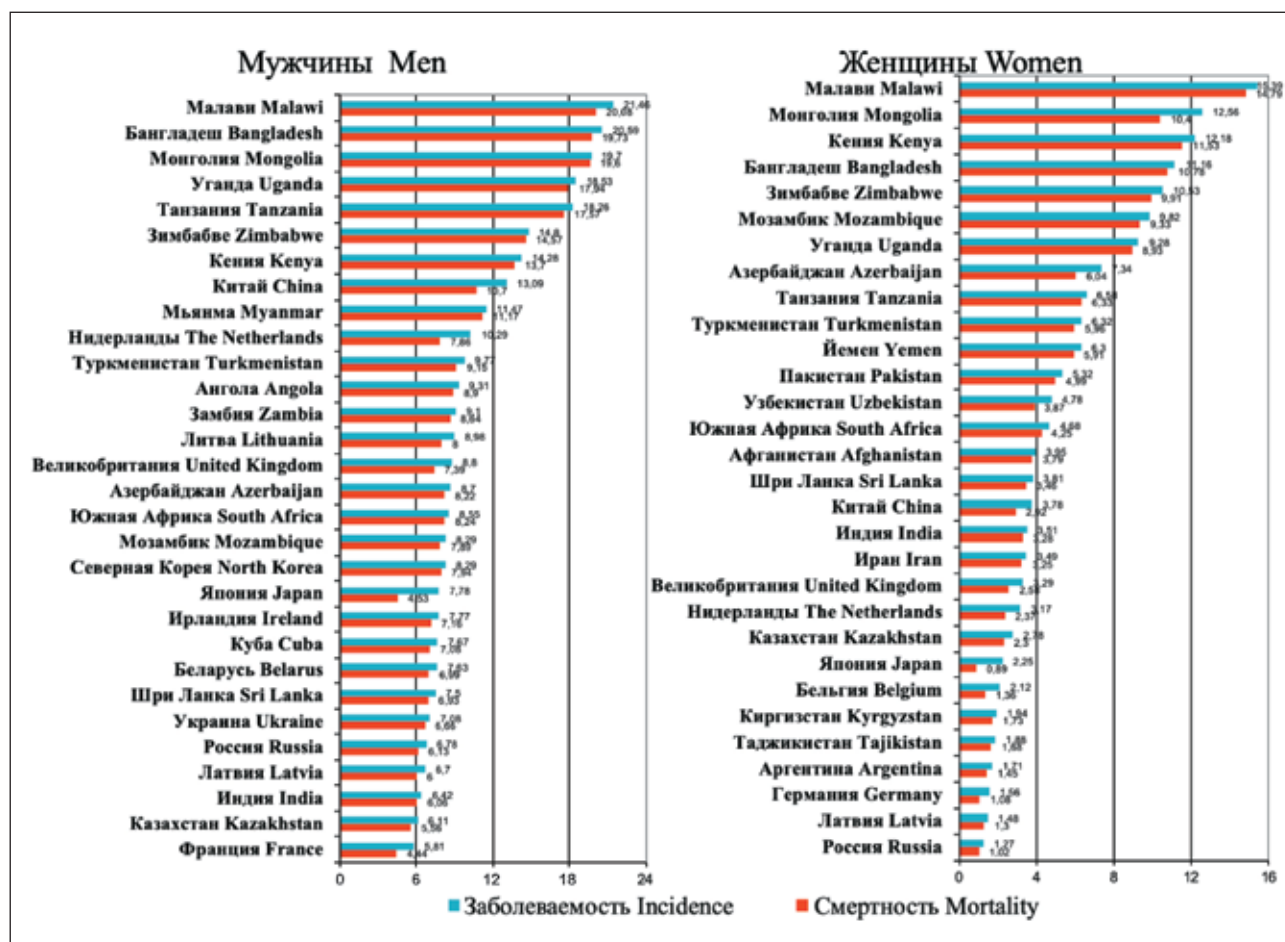


Рис. 3. Заболеваемость и смертность от рака пищевода в мире (по данным из GLOBOCAN 2022, IARC) [1]
Fig. 3. Incidence and mortality from esophageal cancer in the world (according to GLOBOCAN 2022, IARC) [1]

казатели отмечены в Ямало-Ненецком автономном округе и Архангельской области (рис. 4) [7]. При ранжировании показателей заболеваемости были исключены регионы с количеством заболевших менее 10.

Корреляцию между заболеваемостью и смертностью можно продемонстрировать на примере России, т.к. мы можем сравнить региональную заболеваемость с региональной смертностью (рис. 4) за один и тот же год. В большинстве регионов соотношение заболеваемости к смертности близко к единице. В нескольких регионах регистрируемая заболеваемость ниже смертности. Этот факт указывает на недоучет при жизни больных РП.

Популяционные данные о заболеваемости АК и ПКР в России, к сожалению, ограничены 9 канцер-регистрами, которые представлены в статистическом справочнике Международного агентства по изучению рака (МАИР) «Cancer Incidence in Five Continents (C15)» [2]. Например, в Архангельской области доля ПКР у мужчин составляет 79 %, АК – 16 %. В Самарской области доля ПКР также 79 %, АК – 14 %. В Республике Карелия заболеваемость ПКР составляет 85 %, АК – 15 %. Заболеваемость РП среди женщин в

данных регионах очень низкая. В Карелии ПКР – 81 %, АК – 19 %. В Архангельской области ПКР составляет 83 %, АК – 13 %. Эти показатели сравнимы с соответствующими данными в странах Восточной Европы, представленными в CI 5 [2]. Тем не менее в России, скорее всего, имеет место недоучет случаев АК, который можно объяснить отнесением опухолей, расположенных в гастроэзофагеальной зоне, к кардиальному раку желудка, без учета локализации по отношению к Z-линии. В результате, наряду с недоучетом АК, образуется и дефицит РП, который, как было сказано выше, диагностируется и регистрируется как рак желудка. Необходимо отметить, что, согласно статьям, опубликованным за последние годы, число АК в странах Восточной Европы значительно выросло. Например, в Венгрии, по госпитальным данным, АК составляет 25–35 % от всех случаев РП, и доля АК по сравнению с ПКР значительно выросла с 1990 до 2019 г. [8].

На рис. 5 представлена динамика заболеваемости (СПЗ) в России. У мужчин СПЗ снизился с 8,8 в 1993 г. до 5,6 в 2023 г.; у женщин за этот же период заболеваемость снизилась с 1,6 до 0,91 в 2013 г. Однако за период с 2013 до 2023 г. заболе-

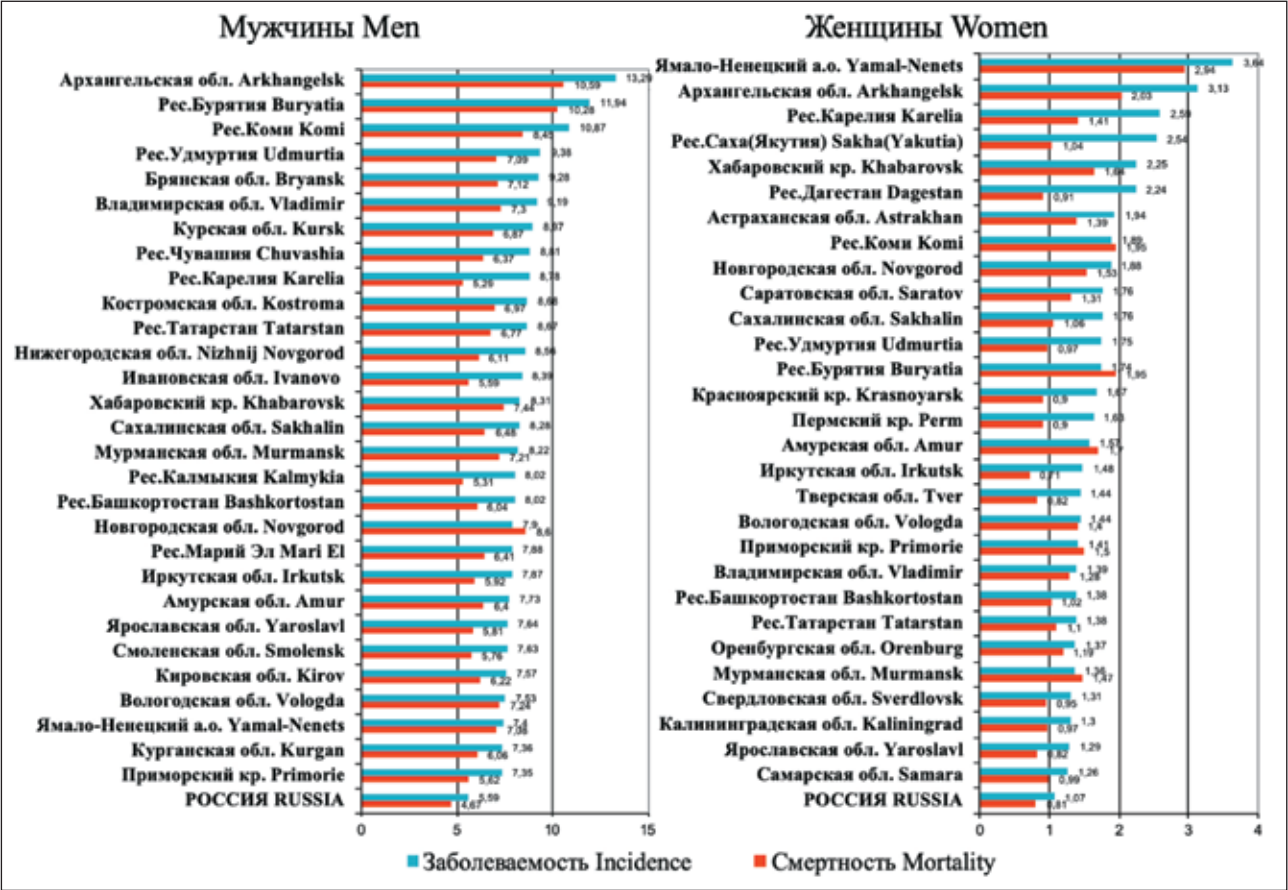


Рис. 4. Регионы России с наибольшей заболеваемостью раком пищевода в 2023 г. (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из: Каприн А.Д. с соавт., 2024 г.) [7]
Fig. 4. Regions of Russia with the highest incidence of esophageal cancer in 2023 (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to Kaprin A.D. et al., 2024) [7]

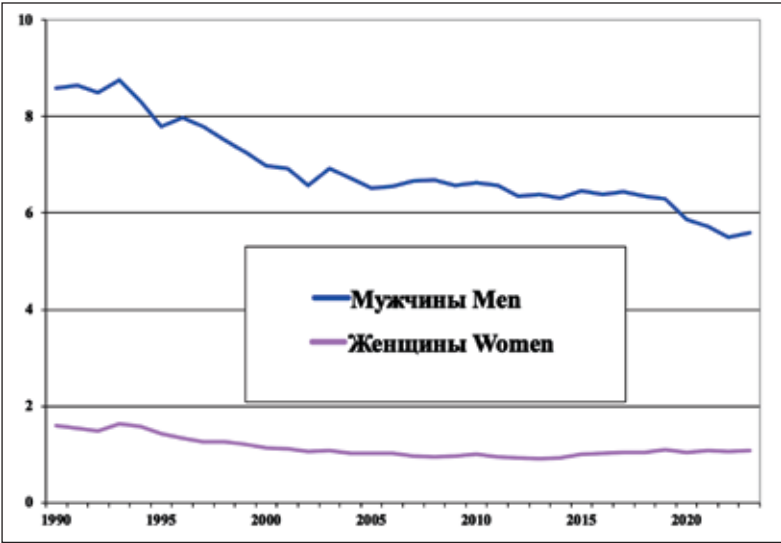


Рис. 5. Динамика заболеваемости раком пищевода в России (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным Национального канцер-регистра МНИОИ им. П.А. Герцена).
Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 5. Time-trends in incidence of esophageal cancer in Russia (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to the National cancer registry of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute).
Note: created by the author

ваемость незначительно выросла [9]. Смертность мужчин от РП, достигнув максимального СПС в 1965 г. (13,9), резко снизилась до 7,7 в 1981 г., затем показатель незначительно вырос и достиг в 1993 г. 8,7. Далее мы наблюдаем резкое снижение смертности: СПС в 2023 г. снизился до 4,7. У женщин СПС упал с 5,4 в 1965 г. до 0,8 в 2023 г. Снижение

смертности зарегистрировано и в других странах, представленных GloboCan [1], – Франции, Венгрии, Великобритании, Японии (рис. 6).
Пятилетняя выживаемость больных РП остается низкой. В развитых странах в среднем этот показатель составляет 15–20 %. В развивающихся странах, в которых до 80 % случаев РП, – пяти-

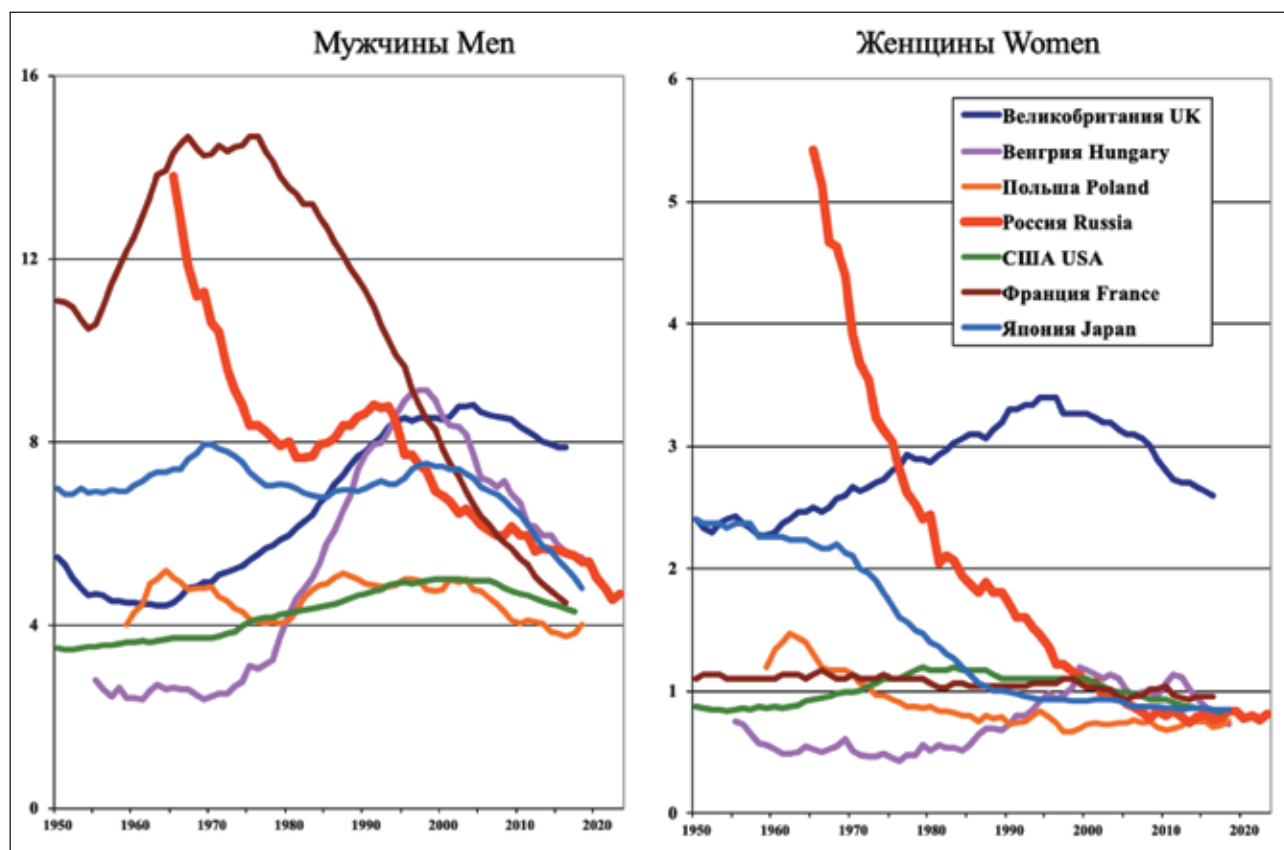


Рис. 6. Динамика смертности от рака пищевода в некоторых странах (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из GLOBOCAN 2022, IARC) [1]

Fig. 6. Time-trends of esophageal cancer mortality in selected countries. (Age-standardized (world) mortality (per 100 000). According to GLOBOCAN 2022, IARC) [1]

летняя выживаемость очень низкая, в среднем 5 %. Самая высокая пятилетняя выживаемость больных, диагностированных в 2010–2014 гг., зарегистрирована в Японии – 36 %. Как и при других формах рака, выживаемость больных с ранними стадиями РП достигает 80–90 %. Это в большей степени касается опухолей, выявленных при эндоскопическом скрининге в странах высокого риска РП. В США, по данным SEER, пятилетняя выживаемость больных РП составляет 20 %, с локализованным РП – 46 %, с регионарным распространением – 26 %, с отдаленными метастазами – 5 % [10]. В Англии статистика выживаемости больных РП, диагностированных в 2013–2017 гг., представлена по стадиям: I стадия – 55 % и более, II стадия – 30 %, III–IV стадии – статистика пятилетней выживаемости отсутствует ввиду того, что количество больных РП, живущих больше 5 лет, незначительное [11].

В России РП диагностируется на I стадии в 9,4 %, II стадии – в 29,0 %, III – в 28 % и IV стадии – в 32,7 % [12]. Пятилетняя выживаемость в 2010–2014 гг. в Северо-Западном регионе составила 9 % [13]. Однолетняя выживаемость в том же регионе России – 31 % [14]. Очень высока летальность на 1-м году жизни после установления диагноза РП, которая по РФ в целом составляет 51,5 %. Однако

в некоторых регионах этот показатель превышает 70 %, в Амурской области он равен 71,7 %, в Магаданской области – 75,4 %, в Курганской области – 72,0 % [12].

Факторы риска Курение и алкоголь

Этиология РП имеет региональные особенности, а также зависит от локализации в пищеводе и гистологического типа опухоли. Основными факторами риска ПКР в развитых странах являются курение табака и потребление алкогольных напитков [15, 16]. Табачный дым содержит десятки канцерогенных веществ, включая полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозо(а) амины, гетероциклические амины и т.д., контакт с которыми вызывает мутации в клеточных генах слизистой оболочки пищевода, а затем и их малигнизацию [15]. Причинная связь между курением и ПКР показана практически во всех когортных эпидемиологических исследованиях: в когорте британских врачей, американских ветеранов войны, американского противоракового общества. Результаты, подтверждающие канцерогенность курения для пищевода, получены и в исследованиях случай-контроль, проведенных практически на всех континентах. Отмечена достоверная связь

между интенсивностью и длительностью курения и риском РП. Отказ от курения приводит к снижению риска РП. Так, у бросивших курить более 10 лет назад относительный риск (ОР) в 3 раза ниже, чем у лиц, которые продолжают курить. У бросивших курить более 20 лет назад ОР практически равен риску никогда не куривших. Кумулятивный риск РП снижается на 60 % у курильщиков, бросивших курить в 30 лет, и на 50 % у курильщиков, отказавшихся от курения в 50 лет. Риск РП повышен не только у курильщиков сигарет, но, в меньшей степени, и у курильщиков сигар и трубки. У курильщиков сигар риск РП повышен в 4 раза, а трубки – в 8–9 раз [17].

Исследования, проведенные в России, а также в других странах Восточной и Центральной Европы, показали, что риск ПКР повышен в 7,5 раз (ОР=7,4; 95 % ДИ 4,0–13,8) у лиц, которые курили к моменту опроса. Риск был ниже у лиц, бросивших курить (ОР=2,4; 95 % ДИ 1,2–4,9). Величина относительного риска зависит от количества сигарет, выкуриваемых в день (р для тренда 0,01), и от длительности курения (р для тренда 0,01). Отказ от курения приводит к снижению риска. Достоверное снижение риска отмечается через 10–19 лет после отказа от курения (ОР=0,3; 95 % ДИ 0,13–0,72). Однако недостоверное снижение риска наблюдается уже через 2–4 года после отказа от курения (ОР=0,3; 95 % ДИ 0,09–1,2) [18].

Потребление алкоголя является канцерогенным для человека и представляет собой доказанный фактор риска ПКР, с выраженным доза-зависимым эффектом [16]. Канцерогенный эффект алкогольных напитков реализуется ацетиальдегидом, метаболитом этанола, который является доказанным канцерогеном для человека (группа 1 по классификации МАИР) [16]. Эффект воздействия курения и потребления алкоголя на риск РП имеет мультипликативный характер ($p < 0,01$). По сравнению с лицами, курившими менее 9 сигарет и выпивавшими в день менее 40 г 40 % спиртного напитка, у мужчин, которые в день выкуривали более 30 сигарет и выпивали более 121 г водки или другого 40 % алкогольного напитка, риск повышен в 150 раз [17].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в России и в странах Центральной и Восточной Европы, показало, что риск ПКР достоверно повышен у лиц, выпивавших в неделю 1–139 г этанола в виде водки, пива или вина (ОР=3,1; 95 % ДИ 1,1–8,6). Риск растет с увеличением количества потребляемого этанола (р для тренда $< 0,01$) и достигает 9,8 (95 % ДИ 3,1–31,0) для лиц, выпивающих > 420 г этанола в неделю. Тип алкогольного напитка (водка, пиво, вино) не влияет на риск [18].

Избыточный вес

В этиологии АК кардиального отдела пищевода, наряду с курением и алкоголем, доминирующую роль играют избыточный вес и ожирение. Избы-

точный вес, особенно центральное (висцеральное) ожирение, является наиболее значительным фактором риска как эзофагита Барретта (ЭБ), так и АК. Ожирение повышает риск гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) за счет увеличения внутрибрюшного давления, являясь в то же время компонентом метаболического синдрома, способствующего развитию ЭБ [19, 20].

Питание

Высокий риск РП связан с дефицитом в структуре питания овощей и фруктов, а соответственно, недостаточностью некоторых витаминов и других микроэлементов. Метаанализы, проведенные двумя группами исследователей, которые включали 32 исследования ПКР и 12 исследований АК, показали достоверное снижение риска ПКР на 45 % и на 25 % АК у людей с повышенным потреблением овощей и фруктов, по сравнению с пониженным их потреблением [21]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в западных странах, показано, что риск АК повышен у лиц с высоким потреблением красного мяса и с недостатком потребления овощей и фруктов [22]. На основании описательных эпидемиологических исследований и наблюдаемых временных тенденций в заболеваемости РП можно заключить, что полноценное питание, с адекватным содержанием всех ингредиентов, особенно овощей и фруктов, приведет, а точнее, уже привело к снижению распространенности РП практически во всех регионах мира.

Потребление горячего чая

Получены убедительные данные, что потребление очень горячего зеленого чая – причина высокой заболеваемости РП в Иране и Китае. В то же время зеленый чай, скорее, полезен, т.к. в нем содержатся в большом количестве флавоноиды, изоцианиты, фенолы и другие вещества, которые в эксперименте ингибируют развитие РП. Канцерогенный эффект связан с термическим повреждением слизистой оболочки пищевода, приводящим к хроническому воспалению, эзофагиту [23].

Оний

Несколько исследований, проведенных в регионе высокого риска в Иране, доказали связь потребления опия с РП [24]. Это, в первую очередь, крупное проспективное когортное исследование, проведенное совместно с МАИР в Голестане (Иран), которое включало 50 000 здоровых мужчин и женщин в возрасте 40–75 лет. Через 10 лет наблюдения в когорте диагностировано 1 833 случая рака, из них 342 случая – РП. Потребление опия, независимо от типа потребления, было связано со значимым повышением риска развития всех форм рака (ОР=1,40; 95 % ДИ 1,24–1,58), ЗНО дыхательной и пищеварительной системы, в том числе и РП (ОР=1,38; 95 % ДИ 1,06–1,80). Доза-зависимый

повышенный риск РП был связан с курением опия (ОР 1,79; 95 % ДИ 1,32–2,86, $p=0,0046$), но не с приемом его перорально. Дым и пиролизат, который образуется при курении опия, содержат десятки мутагенных и канцерогенных веществ, включая ПАУ, ароматические амины, нитрозо(а) амины и т.д. Эти вещества, поступая в организм через дыхательный или пищеварительный тракт, приводят к мутациям в клеточных генах и малигнизации клеток. Кроме того, они могут способствовать промоции опухолевого роста, активируя ангиогенез и неоваскуляризацию опухолей.

Загрязнение воздуха помещений

Использование биомассы (дров) для обогрева помещения и приготовления пищи повышает риск РП. Опубликованы результаты эпидемиологического исследования, проведенного МАИР в Голестане (Иран), о влиянии на риск РП дыма от горения биомассы (дров) и керосина. Относительный риск РП был повышен у лиц, проживающих в домах, в которых дрова и керосин использовались как для отопления помещения, так и для приготовления пищи, по сравнению с применением газа для этих же целей. Риск РП был достоверно повышен у лиц, использующих дрова (ОР=1,89; 95 % ДИ 1,02–3,50) и керосин (ОР=1,82; 95 % ДИ 1,10–3,10), по сравнению с газом. Учитывая, что 40 % населения мира в домашних целях все еще используют дрова и керосин и что дым, образующийся в результате их горения, содержит такие канцерогенные вещества, как ПАУ, бензидин, формальдегид, значение этого фактора для профилактики РП трудно переоценить [25].

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

Роль ВПЧ в этиологии РП окончательно не доказана. Однако, учитывая то, что ВПЧ – признанный этиологический фактор рака полости рта и глотки, его роль в развитии РП нельзя исключить. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, проведено в Китае, в регионах как высокого, так и умеренного риска. Практически все исследования показали значимую связь между инфекцией ВПЧ и риском РП, с 2- и 3-кратным повышенным риском РП [26].

Наследственность

Описаны семейные формы АК, для которых характерно наличие двух и более кровных родственников с диагнозом АК, а также кластеры ГЭР и ЭБ в этих семьях. Подтверждением гипотезы о наследственном характере этих семейных кластеров является ранний возраст пациентов. Причиной развития наследственных форм ЗНО являются герминальные мутации с высокой пенетрацией. Один из наиболее распространенных генетических синдромов связан с мутацией гена *APC*. Этот синдром характеризуется очень высоким риском

развития семейного полипоза и рака толстой кишки. АК крайне редко, но тем не менее бывают компонентом этого генетического синдрома. ГЭР, ЭБ и АК пищевода также описаны у больных с синдромами Гарднера и Линча, которые развиваются в результате мутации генов *APC* и *MMR*. Описаны случаи ГЭР и ЭБ у больных семейным полипозом толстой кишки, а у 3–5 % больных АК отмечены соматические мутации *MMR*, гена, наследственная мутация которого ассоциирована с синдромом Линча. Для подтверждения наследственного компонента в этиологии АК необходимы новые более убедительные данные как по генам-кандидатам, так и, возможно, новым генам [27].

Мутационные сигнатуры факторов риска РП

Характерной чертой РП является значительная региональная вариабельность в заболеваемости; разница между регионами высокого и низкого риска более чем стократная. Однако этот феномен нельзя полностью объяснить влиянием известных факторов риска, включая факторы образа жизни и окружающей среды. Высказывалось предположение, что причина географической вариабельности РП – неизвестные ныне воздействия, идентификация которых наряду с эпидемиологическими исследованиями требует применения инновационных методов. В частности, определения мутационных отпечатков пальцев (сигнатур) неизвестного геноза. Для идентификации неизвестных мутационных сигнатур и связанных с ними канцерогенных (мутагенных) воздействий, приводящих к развитию РП и ответственных за межрегиональные вариации в заболеваемости РП, в рамках международной программы «Mutograph» изучен мутационный профиль 552 случаев ПКР из 8 стран, с разным уровнем заболеваемости РП. Идентифицированы известные мутации, результат экспозиции к табачному дыму, алкоголю, опию. В частности, сигнатура DBS (double base substitution – замена двух оснований) 2 ($p=3,2 \times 10^{-5}$) и ID3 (indel deletion – инсерция-делеция последовательности ДНК) ($p=0,017$) ассоциированы с курением у больных ПКР. Выявлена также связь курения с мутацией SBS (single base substitution – замена одного основания) 2 88I и SBS4 ($p=9,8 \times 10^{-6}$). Потребление алкоголя связано с повышенной частотой сигнатур SBS16 и ID11 ($p=1,8 \times 10^{-3}$, $p=0,036$). Эти сигнатуры встречались эксклюзивно у пьющих индивидов и в регионах с низкой заболеваемостью РП, где потребление алкоголя – основной фактор риска. Потребление опия в иранской когорте ассоциировалось с сигнатурой SBS288J ($p=9,5 \times 10^{-5}$), частота которой зависела от длительности его потребления (trend $p=3,6 \times 10^{-7}$). Выявлены мутации, связанные с активностью (экспрессией) ферментов семейства APOBEC (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptides). APOBEC – каталитические

полипептиды-цитозиндезаминазы, участвующие в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Однако некоторые члены семейства АРОВЕС (АРОВЕС 3) также могут дезаминировать геном хозяина, что приводит к онкогенным мутациям. Возникающие в результате мутации, в первую очередь, сигнатуры 2 и 13 встречаются во многих типах опухолей и являются наиболее распространенными мутационными признаками рака. Мутагенез, опосредованный АРОВЕС 3, влияет на эволюцию опухоли посредством модуляции иммунного микроокружения и индукции драйверных мутаций. Триггерами экспрессии АРОВЕС 3 могут быть как экзогенные, так и эндогенные факторы.

Идентифицировать новые мутационные процессы, связанные с экзогенными воздействиями, ответственные за вариабельность в заболеваемости РП, не удалось. Напротив, мутационный профиль исследованных случаев РП практически одинаков. Однако полученные результаты не исключают существование неизвестных канцерогенных факторов в регионах высокого риска РП с не мутационным, а эпигенетическим механизмом действия [28].

Состояние и гигиена полости рта

Недавно опубликованный метаанализ имеющихся литературных данных показал связь риска РП с частотой чистки зубов: риск в 2 раза повышен у людей, которые редко чистят зубы, по сравнению с теми лицами, которые чистят зубы каждый день. Риск РП также связан с потерей зубов и периодонтитом [29].

Микробиом

Несмотря на то, что исследования о влиянии микробиома полости рта и пищевода на риск РП еще на начальной стадии, уже вырисовываются некоторые тенденции. В частности, показано, что бактериальный состав в полости рта (превалирование грамотрицательных бактерий *Prevotella*) и пищевода (превалирование *Fusobacterium* и *Clostridia*), снижение бактериального многообразия в полости рта и пищевода могут быть связаны с риском развития дисплазии и ПКР [30, 31].

Предрак

Аденокарцинома кардии часто развивается на фоне ЭБ. Метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме, выявил выраженную связь между наличием ГЭР и ЭБ с риском развития АК (ОР=4,64; 95 % ДИ 3,28–6,57 и ОР=12,0; 95 % ДИ 7,64–18,7, соответственно). ГЭР, приводящий к забросу в пищевод кислого содержимого желудка, способствует постоянному раздражению и повреждению слизистой оболочки кардии, к ее гиперплазии, метаплазии, дисплазии и к раку *in situ*. Аденокарцинома кардии развивается из диспластических участков [32]. Развитию ПКР

пищевода предшествует дисплазия плоского эпителия пищевода, которая чаще всего развивается на фоне хронического эзофагита. Вероятность малигнизации зависит от степени выраженности дисплазии. Наибольший риск развития инвазивного рака связан, естественно, с дисплазией High-grade [33].

Исследования, проведенные в двух регионах Казахстана с высокой заболеваемостью РП, выявили высокую частоту эзофагита (88 и 68 %) на вскрытиях больных, умерших от других причин. Хронический эзофагит был диагностирован у 608 (60 %) из 1 344 мужчин, проживающих в Нарпайском районе Самаркандской области Узбекистана, которым была проведена эзофагоскопия. Дисплазия была обнаружена у 4 % пациентов, прошедших эндоскопию [34]. Высказаны предположения о возможной роли бездымного табака в этиологии РП. В Каракалпакстане (Узбекистан) в регионе с высокой заболеваемостью РП риск эзофагита был достоверно повышен у мужчин, которые начали употреблять нас (оральная форма табака) в возрасте до 23 лет (ОР=1,48) и делали это к моменту опроса более 40 лет (ОР=1,59), чаще 12 раз в день (ОР=1,46). Риск хронического эзофагита, связанный с курением, был также повышен. Наибольший риск был отмечен у мужчин, которые начали курить в возрасте до 20 лет (ОР=2,12; 95 % ДИ 1,30–3,46), курильщиков со стажем более 30 лет (ОР=2,21; 95 % ДИ 1,28–3,83) и выкуривающих наибольшее количество пачек сигарет в год (ОР=2,47; 95 % ДИ 1,34–4,56) [17]. Эндоскопические обследования населения в регионах высокого риска в Китае также выявили высокую распространенность хронического эзофагита – 85 и 66 % соответственно. Повышению риска хронического эзофагита способствовало курение (ОР=1,48), потребление алкоголя (ОР=1,40), наличие ГЭР (ОР=1,75) [35].

Скрининг

Наибольший опыт эндоскопического скрининга накоплен в Китае. В одном из эндемичных регионов Китая 10-летнее наблюдение показало снижение на 33 % показателя кумулятивной смертности в районах, в которых проводился хромоэндоскопический скрининг с применением раствора Люголя, по сравнению с районами, в которых скрининг не проводился. Аналогичные результаты были получены в других крупных ретроспективных исследованиях, в которых оценивалась эффективность скрининга РП на основании сравнения смертности в группе скрининга и контрольной группе. Кумулятивный показатель смертности в группе, в которой проводилась хромоэндоскопия (3 311 человек), был значительно ниже, чем в контрольной группе (3 514 человек). В первой группе в течение 14 лет наблюдения от РП умерли 108 человек, в контрольной группе – 217 человек [36].

Скрининг АК направлен на раннее выявление ЭБ. Американская ассоциация гастроэнтерологов рекомендует проводить эндоскопический скрининг пациентов с симптомами ГЭР и ЭБ со следующими факторами риска: мужской пол, белый цвет кожи, возраст старше 50 лет, ожирение или избыточный вес, курение, семейный анамнез ГЭР и ЭБ. Дальнейшая тактика скрининга, т.е. частоты эндоскопических исследований, зависит от степени выраженности (grade) дисплазии и длины пораженного участка слизистой оболочки пищевода [37].

Химиопрофилактика Витамины и металлы

Интервенционные исследования по изучению эффекта приема витаминов и металлов, в частности бета-каротина, ретинола, витамина Е, цинка, в разных комбинациях, проведенные в регионах высокого риска РП, не привели к ожидаемым результатам, т.е. к достоверному снижению заболеваемости РП. Из двух исследований влияния приема витаминов на частоту предшествующего раку хронического эзофагита и дисплазий в Китае и Узбекистане только в последнем отмечено недостоверное снижение частоты эзофагитов у лиц, получавших ретинол и витамин Е [38, 39]. Однако в дальнейшем в рандомизированных клинических исследованиях показан достоверный протективный эффект приема фолиевой кислоты (витамин В9) для профилактики ПКР пищевода [40].

Аспирин и ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Аспирин, как известно, обладает выраженным противовоспалительным действием. В ЭБ присутствует воспалительный компонент (ВК), проявляющийся наличием среди характерных для этого заболевания метаплазированных цилиндрических эпителиальных клеток ВК. Ингибиторы протонной помпы, снижая кислотность содержимого желудка, которая попадает в пищевод при регургитации, защищают слизистую оболочку от повреждения, приводящего к воспалению, пролиферации эпителия, а также предотвращают кардинальное изменение микробиома пищевода, которое происходит из-за уничтожения кислотно-чувствительной флоры. При ЭБ ИПП предупреждают клональное размножение измененных клеток.

В описательных эпидемиологических исследованиях показано, что прием аспирина снижает риск РП. В двух когортных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США, выявлено значимое снижение риска РП у лиц, принимавших аспирин. В рандомизированном клиническом исследовании высоких доз аспирина и эзомепразола, которое включало 2 557 больных с ЭБ, выявлено, что высокие дозы этих препаратов улучшают прогноз больных с ЭБ, т.е. снижают риск (увеличивают сроки развития) выраженной дисплазии, РП и

смерти от РП. Кроме того, прием больших доз ИПП снижает риск (удлиняет время) общей (от всех причин) смертности. Прием аспирина снижает риск (увеличивает время) развития дисплазии High-grade. Ингибиторы протонной помпы снижают вероятность развития ГЭР, главной причины ЭБ. В то же время у больных ЭБ ИПП ингибируют экспрессию циклооксигеназы-2 и предупреждают клональную экспансию клеток ЭБ, чем предупреждают развитие рака. В целом, данные литературы указывают на эффективность применения препаратов, снижающих кислотность, для снижения риска прогрессирования ЭБ в РП [41].

Статины

Профилактический эффект статинов против рака связан с их способностью ингибировать пролиферацию клеток и ангиогенез, а также усиливать апоптоз. Наблюдательные эпидемиологические исследования показали, что прием статинов больными с диагнозом ЭБ снижает риск развития АК. Метаанализ исследований, посвященных этой проблеме, выявил, что прием статинов снижает риск развития РП (ОР=0,72; 95 % ДИ 0,60–0,86). Наиболее выраженный протективный эффект приема статинов получен у больных с диагнозом ЭБ. Риск развития АК был снижен на 41 % (ОР=0,59; 95 % ДИ 0,45–0,78) [42].

Заключение

Рак пищевода – заболевание, которое можно предотвратить. В результате эпидемиологических исследований получены убедительные данные о причинах развития как ПКР, так и АК. Профилактические меры, направленные на снижение распространенности факторов риска РП, в частности, контроль курения табака и потребления алкоголя в Европе и Северной Америке и увеличение потребления свежих овощей и фруктов в Китае и других регионах высокого риска, уже привели к снижению заболеваемости ПКР. Однако сохраняется необходимость продолжения активной профилактической работы с учетом региональных особенностей. Несмотря на то, что имеются убедительные данные о факторах риска АК и, соответственно, профилактики АК, заболеваемость этой формой РП растет. В связи с этим необходимы профилактические меры, включающие контроль избыточного веса и ожирения, повышение физической активности, а также своевременную диагностику и лечение ГЭР и ЭБ. Рекомендуется проведение эндоскопического скрининга ПКР в регионах повышенного риска и АК у пациентов с ГЭР и ЭБ. Известные факторы риска и связанные с ними сигнатуры не объясняют выраженную географическую вариативность заболеваемости РП. В связи с этим для поиска неизвестных канцерогенных факторов с не мутационным, а эпигенетическим механизмом действия рекомендовано проведение дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*. Oesophagus. IARC, 2022. [Internet]. [cited 13.01.2025]. URL: <https://gco.iarc.fr/en>.
2. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. XII. Bray F, Colombet M., Aitken J.F., Bardot A., Eser S., Galceran J., Hagenimana M., Matsuda T., Mery L., Piñeros M., Soerjomataram I., de Vries E., Wiggins C., Won Y.-J., Znaor A., Ferlay J., editors (2023). (IARC CancerBase No. 19). Lyon: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. [cited 13.01.2025]. URL: <https://ci5.iarc.who.int>.
3. Fan J., Liu Z., Mao X., Tong X., Zhang T., Suo C., Chen X. Global trends in the incidence and mortality of esophageal cancer from 1990 to 2017. *Cancer Med*. 2020; 9(18): 6875–87. doi: 10.1002/cam4.3338.
4. Morgan E., Soerjomataram I., Runggay H., Coleman H.G., Thrift A.P., Vignat J., Laversanne M., Ferlay J., Arnold M. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022; 163(3): 649–58. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
5. Uhlenhopp D.J., Then E.O., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020; 13(6): 1010–21. doi: 10.1007/s12328-020-01237-x.
6. Castro C., Bosetti C., Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F., Negri E., La Vecchia C., Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 283–90. doi: 10.1093/annonc/mdt486.
7. *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.
8. Tinusz B., Szapáry L.B., Paládi B., Papp A., Bogner B., Hegedűs I., Belyei S., Vincze Á., Solt J., Micsik T., Dunás-Varga V., Pályu E., Vass T., Schnabel T., Farkas N., Hegyi P., Thrift A.P., Erőss B. The Esophageal Adenocarcinoma Epidemic Has Reached Hungary: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Front Oncol*. 2020; 10: 541794. doi: 10.3389/fonc.2020.541794.
9. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России, обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общей редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М., 2015. 511 с. [*Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia, review of statistical information for 1993–2013*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. Moscow, 2015. 511 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-215-5.
10. *American Cancer Society*. [Internet]. [cited 17.01.2025]. URL: www.cancer.org.
11. *Cancer Research UK*. [Internet]. [cited 17.01.2025]. URL: www.cancerresearchuk.org.
12. *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [*The state of oncological care for the population of Russia in 2023*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
13. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. Вопросы онкологии. 2023; 69(2): 227–37. [*Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. Problems in Oncology*. 2023; 69(2): 227–37. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. EDN: SXCTME.
14. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: одноступенчатая выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2023; 69(1): 55–66. [*Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level). Problems in oncology*. 2023; 69(1): 55–66. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. EDN: KQWQIQ.
15. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. (Personal habits and indoor combustions. Vol. 100E. Lyon, France, 2012. 575 p. ISBN: 978-92-832-1322-2).
16. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. (Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Vol. 96. Lyon, France, 2010. 1424 p. ISBN: 978-92-832-1296-6).
17. Заридзе Д.Г. Табак – основная причина рака. М., 2012. 208 с. [*Zaridze D.G. Tobacco is the main cause of cancer*. Moscow, 2012. 208 p. (in Russian)].
18. Hashibe M., Boffetta P., Janout V., Zaridze D., Shangina O., Mates D., Szeszenia-Dabrowska N., Bencko V., Brennan P. Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol. *Int J Cancer*. 2007; 120(7): 1518–22. doi: 10.1002/ijc.22507.
19. Tian J., Zuo C., Liu G., Che P., Li G., Li X., Chen H. Cumulative Evidence for the Relationship between Body Mass Index and the Risk of Esophageal Cancer: An Updated Meta-Analysis with Evidence from 25 Observational Studies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(5): 730–43. doi: 10.1111/jgh.14917.
20. Coleman H.G., Xie S.H., Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 390–405. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046.
21. Ye X.Y., Lai Y.T., Song W.P., Hu Y. The research progress on the association between dietary habits and esophageal cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(6): 6948–56. doi: 10.21037/apm-21-1467.
22. Zhao Z., Wang F., Chen D., Zhang C. Red and Processed Meat consumption and Esophageal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020; 22(4): 532–45. doi: 10.1007/s12094-019-02157-0.
23. Luo H., Ge H. Hot Tea Consumption and Esophageal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Nutr*. 2022; 9: 831567. doi: 10.3389/fnut.2022.831567.
24. Sheikh M., Shakeri R., Poustchi H., Pourshams A., Etemadi A., Islami F., Khoshnia M., Gharavi A., Roshandel G., Khademi H., Sepanlou S.G., Hashemian M., Fazel A., Zahedi M., Abedi-Ardekani B., Boffetta P., Dawsey S.M., Pharoah P.D., Sotoudeh M., Freedman N.D., Abnet C.C., Day N.E., Brennan P., Kamangar F., Malekzadeh R. Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(5): 649–60. doi: 10.1016/S2214-109-X(20)30059-0.
25. Sheikh M., Poustchi H., Pourshams A., Khoshnia M., Gharavi A., Zahedi M., Roshandel G., Sepanlou S.G., Fazel A., Hashemian M., Abaei B., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Merat S., Etemadi A., Moghaddam S.N., Islami F., Kamangar F., Pharoah P.D., Dawsey S.M., Abnet C.C., Boffetta P., Brennan P., Malekzadeh R. Household Fuel Use and the Risk of Gastrointestinal Cancers: The Golestan Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2020; 128(6): 67002. doi: 10.1289/EHP5907.
26. Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D. Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2014; 142(6): 1119–37. doi: 10.1017/S0950268814000016.
27. van Nistelrooij A.M., Dinjens W.N., Wagner A., Spaander M.C., van Lanschot J.J., Wijnhoven B.P. Hereditary Factors in Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointest Tumors*. 2014; 1(2): 93–98. doi: 10.1159/000362575.
28. Moody S., Senkin S., Islam S.M.A., Wang J., Nasrollahzadeh D., Cortez Cardoso Penha R., Fitzgerald S., Bergstrom E.N., Atkins J., He Y., Khandekar A., Smith-Byrne K., Carreira C., Gaborieau V., Latimer C., Thomas E., Abnizova I., Bucciarelli P.E., Jones D., Teague J.W., Abedi-Ardekani B., Serra S., Scoazec J.Y., Saffar H., Azmoudeh-Ardalan F., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Poustchi H., Niavarani A., Gharavi S., Eden M., Richman P., Campos L.S., Fitzgerald R.C., Ribeiro L.F., Soares-Lima S.C., Dzamala C., Mmbaga B.T., Shibata T., Menya D., Goldstein A.M., Hu N., Malekzadeh R., Fazel A., McCormack V., McKay J., Perdomo S., Scelo G., Chamudet E., Humphreys L., Alexandrov L.B., Brennan P., Stratton M.R. Mutational signatures in esophageal squamous cell carcinoma from eight countries with varying incidence. *Nat Genet*. 2021; 53(11): 1553–63. doi: 10.1038/s41588-021-00928-6.
29. Zhang J., Bellocco R., Sandborgh-Englund G., Yu J., Sällberg Chen M., Ye W. Poor Oral Health and Esophageal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022; 31(7): 1418–25. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0151.
30. Wang Q., Rao Y., Guo X., Liu N., Liu S., Wen P., Li S., Li Y. Oral Microbiome in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19055. doi: 10.1038/s41598-019-55667-w.
31. Zhao Q., Yang T., Yan Y., Zhang Y., Li Z., Wang Y., Yang J., Xia Y., Xiao H., Han H., Zhang C., Xue W., Zhao H., Chen H., Wang B. Alterations of Oral Microbiota in Chinese Patients With Esophageal Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 541144. doi: 10.3389/fcimb.2020.541144.
32. Eusebi L.H., Telese A., Ciota G.G., Haidry R., Zagari R.M., Bazoli F., Ford A.C. Effect of Gastro-Esophageal Reflux Symptoms on the Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 37(8): 1507–16. doi: 10.1111/jgh.15902.
33. Taylor P.R., Abnet C.C., Dawsey S.M. Squamous dysplasia – the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(4): 540–52. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1347.

34. Evstifeeva T.V., Zaridze D.G. Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1992; 28B(1): 29–35. doi: 10.1016/0964-1955(92)90008-o.
35. Lu P., Gu J., Zhang N., Sun Y., Wang J. Risk factors for precancerous lesions of esophageal squamous cell carcinoma in high-risk areas of rural China: A population-based screening study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(31): e21426. doi: 10.1097/MD.00000000000021426.
36. Codipilly D.C., Qin Y., Dawsey S.M., Kisiel J., Topazian M., Ahlquist D., Iyer P.G. Screening for esophageal squamous cell carcinoma: recent advances. *Gastrointest Endosc.* 2018; 88(3): 413–26. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2352.
37. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117(4): 559–87. doi: 10.14309/ajg.0000000000001680.
38. Muñoz N., Wahrendorf J., Bang L.J., Crespi M., Thurnham D.I., Day N.E., Ji Z.H., Grassi A., Yan L.W., Lin L.G., et al. No effect of riboflavin, retinol, and zinc on prevalence of precancerous lesions of oesophagus. Randomised double-blind intervention study in high-risk population of China. *Lancet.* 1985; 2(8447): 111–14. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90223-5.
39. Zaridze D., Evstifeeva T., Boyle P. Chemoprevention of oral leukoplakia and chronic esophagitis in an area of high incidence of oral and esophageal cancer. *Ann Epidemiol.* 1993; 3(3): 225–34. doi: 10.1016/1047-2797(93)90023-w.
40. Zhao Y., Guo C., Hu H., Zheng L., Ma J., Jiang L., Zhao E., Li H. Folate intake, serum folate levels and esophageal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(6): 10458–69. doi: 10.18632/oncotarget.14432.
41. Jankowski J.A.Z., de Caestecker J., Love S.B., Reilly G., Watson P., Sanders S., Ang Y., Morris D., Bhandari P., Brooks C., Attwood S., Harrison R., Barr H., Moayyedi P.; AspECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018; 392(10145): 400–408. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6.
42. Singh S., Singh A.G., Singh P.P., Murad M.H., Iyer P.G. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(6): 620–29. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.036.

Поступила/Received 19.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2025

Принята к публикации/Accepted 26.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Заридзе Давид Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической эпидемиологии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9739-1250. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. Author ID (Scopus): 7005676681. ORCID: 0000-0002-2824-3704.

ВКЛАД АВТОРА

Заридзе Давид Георгиевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи. Автор выразил 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 Заридзе Д.Г. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автору неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHOR

David G. Zaridze, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Epidemiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-5605-2013. Author ID (Scopus): 7005676681. ORCID: 0000-0002-2824-3704.

AUTHOR CONTRIBUTION

David G. Zaridze: development of the concept of scientific work, data collection, writing of the manuscript. The author 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. Zaridze D.G. is a member of the editorial board of *Siberian Journal of Oncology*. The author are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: Кострыгин А.К., Блинова К.А., Алексеев В.В., Фролова Д.Е., Суворов В.А., Золкина М.А., Гутова Д.В., Ионов К.А., Антропова В.В., Мишина И.Е. Современные представления о биопсии сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы: обзор. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 112–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-112-121

For citation: Kostygin A.K., Blinova K.A., Alekseev V.V., Frolova D.E., Suvorov V.A., Zolkina M.A., Gutova D.V., Ionov K.A., Antropova V.V., Mishina I.E. Current concepts of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a literature review. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 112–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-112-121

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР

А.К. Кострыгин^{1,2}, К.А. Блинова^{1,2}, В.В. Алексеев^{1,2}, Д.Е. Фролова^{1,2},
В.А. Суворов^{1,2}, М.А. Золкина^{1,2}, Д.В. Гутова¹, К.А. Ионов¹, В.В. Антропова¹,
И.Е. Мишина³

¹ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, 8

²ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»
Россия, 153051, г. Иваново, ул. Любимова, 5

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ имеющихся в современной литературе данных о проведении биопсии сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы в различных клинических ситуациях. **Материал и методы.** Поиск проводился в базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar. Было проанализировано 213 источников, посвященных особенностям применения биопсии сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы, из которых 48 были включены в обзор. **Результаты.** Биопсия сторожевых лимфоузлов утверждена как стандартная процедура при ранних стадиях рака молочной железы, демонстрируя эффективность и безопасность при небольших опухолях, интактных лимфоузлах и микрометастазах. В настоящее время активно изучается возможность расширения показаний к биопсии сигнальных лимфоузлов на более сложные случаи, включая изменение статуса лимфоузлов после неoadъювантной химиотерапии, мультицентричный рак и рецидивы рака молочной железы, что ранее считалось противопоказанием. Проводятся исследования, оценивающие безопасность применения биопсии сторожевых лимфоузлов во время беременности, открывая новые перспективы для лечения этой уязвимой группы пациенток. Расширение показаний к биопсии сигнальных лимфоузлов позволит избежать радикальной лимфаденэктомии и связанных с ней осложнений, таких как постмастэктомический синдром. Это, в свою очередь, значительно улучшит качество жизни онкологических пациенток за счет снижения послеоперационной заболеваемости и ускорения реабилитации. **Заключение.** Дальнейшее изучение и внедрение расширенных показаний к биопсии сторожевых лимфоузлов представляют собой перспективное направление в современной онкологии, направленное на оптимизацию лечения и сохранение качества жизни пациенток.

Ключевые слова: биопсия сторожевых лимфоузлов, рак молочной железы, диссекция подмышечных лимфоузлов, лимфаденэктомия, метастазы, качество жизни, минимально инвазивная хирургия, рак при беременности.

CURRENT CONCEPTS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

A.K. Kostrygin^{1,2}, K.A. Blinova^{1,2}, V.V. Alekseev^{1,2}, D.E. Frolova^{1,2},
V.A. Suvorov^{1,2}, M.A. Zolkina^{1,2}, D.V. Gutova¹, K.A. Ionov¹, V.V. Antropova¹,
I.E. Mishina³

¹Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia

8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153000, Russia

²Ivanovo Regional Oncology Dispensary

5, Lyubimova St., Ivanovo, 153051, Russia

³Saint Petersburg State University

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

Abstract

Objective: to systematically analyze the data available in the modern literature on sentinel lymph node biopsy in breast cancer in various clinical situations. **Material and Methods.** The search was conducted in the Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar databases. A total of 213 sources devoted to sentinel lymph node biopsy in breast cancer were analyzed, of which 48 were included in the review. **Results.** Sentinel lymph node biopsy has been established as a standard procedure in early stages of breast cancer, demonstrating efficacy and safety in small tumors, intact lymph nodes and micrometastases. Currently, there is a clear trend toward expanding sentinel lymph node biopsy indications into more complex cases, including changes in lymph node status after neoadjuvant chemotherapy, multicentric cancer, and recurrent breast cancer. Studies are underway to evaluate the safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy, opening up new perspectives for the treatment of this vulnerable group of patients. Expanding the indications for sentinel lymph node biopsy will help avoid radical lymphadenectomy and its associated complications, such as postmastectomy syndrome. This, in turn, will significantly improve the quality of life of cancer patients by reducing postoperative morbidity and accelerating rehabilitation. **Conclusion.** Further study and implementation of expanded indications for sentinel lymph node biopsy is a promising direction in modern oncology aimed at optimizing treatment and maintaining the quality of life of patients.

Key words: sentinel lymph node biopsy, breast cancer, axillary lymph node dissection, lymphadenectomy, metastases, quality of life, minimally invasive surgery, cancer in pregnancy.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в 2023 г. был самым распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин в Российской Федерации, составляя в общей структуре ЗНО 22,5 %, но, согласно статистическим данным, в течение последних 10 лет пятилетняя выживаемость пациенток с РМЖ неуклонно улучшается, а показатели смертности снижаются на 1,8 % в год [1]. В настоящее время почти 90 % больных РМЖ живут более 5 лет, при этом выживаемость тесно связана со стадией на момент постановки диагноза [2].

Поражение подмышечных узлов при РМЖ является индикатором неблагоприятного прогноза и сопровождается снижением пятилетней выживаемости пациенток на 28–40 % [3]. Ложноотрицательные результаты при предоперационной оценке поражения регионарных лимфоузлов с помощью физикального осмотра достигают 45 % [4]. Методы визуализации, такие как ультразвукография, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, также оказались малоэффективными [5]. Поэтому диссекция подмышечных лимфатических узлов (ДЛУ) в течение многих лет оставалась золотым стандартом для хирургическо-

го стадирования и локорегионарного контроля на ранней стадии у пациенток с РМЖ [6].

Основополагающими для развития биопсии сторожевых лимфоузлов (БСЛУ) послужили исследования R.K. Gilchrist et al., которые показали закономерность распространения метастатических клеток через регионарные лимфатические сосуды по одному и тому же пути [7]. Сигнальный лимфатический узел (СЛУ) является первоначальным узлом, который отводит лимфу от определенного органа для дальнейшего дренирования. Эффективность БСЛУ продемонстрирована при опухолях околоушной железы, раке полового члена и меланоме [8–10], а существование СЛУ в молочной железе доказано K. Kett et al. [11] и D.N. Krag et al. [12] двумя различными способами, после чего БСЛУ стал стандартным методом диагностики при РМЖ. М. Kaushik также установлено, что лимфатический дренаж от различных квадрантов молочной железы осуществляется через один и тот же сторожевой лимфоузел независимо от инвазии опухоли в кожу или мышцы [13]. Многие исследования [14] были направлены на оценку прогностической ценности биопсии СЛУ при РМЖ. Результаты показали высокую корреляцию между

состоянием СЛУ и подмышечных лимфоузлов, что послужило основанием для внедрения БСЛУ в качестве альтернативного метода стадирования [15]. Главным преимуществом БСЛУ является снижение частоты послеоперационных осложнений (лимфедема, плексит, контрактура плечевого сустава), которые характерны для полной подмышечной лимфаденэктомии [16].

Хотя биопсия сторожевого узла получила широкое распространение, диагностическая точность и прогностическая ценность метода долгое время оставались предметом дискуссий [17]. Удаление подмышечных лимфоузлов может снизить риск местного рецидива, однако этот подход не применяется, если в сторожевом узле не обнаружены метастазы. В связи с этим проведены многочисленные проспективные когортные [18] и рандомизированные контролируемые исследования [17, 19], направленные на установление прогностической ценности биопсии сторожевого узла в отношении частоты рецидивов и выживаемости, особенно при ранних стадиях РМЖ.

Цель исследования – систематизировать современные представления о необходимости биопсии сторожевых лимфоузлов в различных клинических ситуациях у пациенток, страдающих РМЖ.

Материал и методы

Поиск проводился в базе данных Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, по ключевым словам «биопсия сторожевых лимфоузлов», «диссекция подмышечных лимфоузлов», «рак груди», «лимфаденэктомия», «метастазы», «минимально инвазивная хирургия». Всего на февраль 2025 г. было найдено 213 источников, из которых 48 отобраны для написания обзора, из них 12 (25 %) – систематические обзоры и метаанализы, 36 (75 %) – рандомизированные клинические исследования. Статьи опубликованы в последние 7 лет, оцениваемое вмешательство состояло из биопсии сторожевых лимфоузлов для стадирования РМЖ и/или определения дальнейшей тактики лечения. Выборка должна была включать пациенток, находящихся на диагностическом этапе или проходящих лечение. Результат вмешательства оценивался по частоте рецидивов, показателям выживаемости и смертности. Последний поиск осуществлялся 15 февраля 2025 г.

БСЛУ при раннем РМЖ и интактных подмышечных лимфоузлах (cN0/pN0)

Результаты многочисленных рандомизированных исследований подтверждают безопасность и возможность применения БСЛУ в качестве альтернативы подмышечной лимфодиссекции у женщин с небольшими опухолями (до 2 см) и отсутствием клинических признаков метастазирования [20]. Q. Zheng et al. [21] проанализировали данные бо-

лее 300 тысяч пациенток и продемонстрировали незначительное улучшение общей выживаемости при РМЖ в группе, перенесшей БСЛУ. Это позволило авторам рекомендовать БСЛУ в качестве стандарта для интраоперационной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов при РМЖ.

Рандомизированное клиническое исследование SOUND [22] сравнило отдаленные результаты лечения 1 405 пациенток с РМЖ, которым выполнялась БСЛУ, и без нее. Пятилетняя безрецидивная выживаемость существенно не различалась: 97,7 % – в группе БСЛУ и 98,0 % – в группе без вмешательства. Основываясь на результатах 5-летнего наблюдения, авторы предполагают, что БСЛУ может быть излишней для пациенток с клинически интактными подмышечными лимфоузлами. В группе БСЛУ зарегистрировано 12 (1,7 %) локорегионарных рецидивов, 13 (1,8 %) отдаленных метастазов и 21 (3,0 %) летальный исход, в группе без БСЛУ – 11 (1,6 %), 14 (2,0 %) и 18 (2,6 %) соответственно. Авторы утверждают, что у пациенток с интактными подмышечными лимфоузлами можно отказаться от БСЛУ, но акцентируют внимание на том, что адъювантное лечение в обеих группах было схожим, хотя в исследование включались пациентки с разными типами РМЖ, подавляющее большинство (87,8 %) составили женщины в постменопаузе с ER-положительным/Her2-отрицательным РМЖ. В связи с этим авторы подчеркивают, что их выводы в основном применимы именно к этой когорте пациенток.

В крупном рандомизированном исследовании INSEMA [23] проводилось изучение возможности игнорирования БСЛУ при органосохраняющей терапии у пациенток с РМЖ ранних стадий (c/pT1–2 c/pN0), не снижая при этом показатели онкологической безопасности. Показано, что при эффективной системной терапии и лучевой терапии частота локорегионарных рецидивов через 5 лет была одинаковой в обеих группах и составила 0,9 %. Безрецидивная выживаемость в группе с БСЛУ была равна 87,8 %, в группе без БСЛУ – 84,4 %. Общая выживаемость также была сопоставима – 98,0 и 97,6 % соответственно.

В систематическом обзоре с метаанализом N.A. Che Bakri et al. [24] отметили, что при БСЛУ наблюдается значительно меньше послеоперационных осложнений, таких как лимфедема верхней конечности, снижение мышечной силы и амплитуды движений в плечевом суставе, по сравнению с результатами при ДЛУ.

БСЛУ при патоморфологически измененных подмышечных лимфоузлах (cN0/pN+)

Согласно действующим клиническим рекомендациям, БСЛУ является стандартной диагностической процедурой при клинически не измененных

подмышечных лимфоузлах [25]. В настоящее время, кроме обычного гистологического исследования лимфоузлов, используются новые технологии, такие как серийное секционирование, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и молекулярные методы, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Это привело к обнаружению метастазов у трети пациенток, которые при обычном патологоанатомическом исследовании были бы отнесены к категории pN0 [26]. В руководстве Американского объединенного онкологического общества по стадированию рака в 2009 г. впервые было предложено внести в классификацию три группы метастатически измененных лимфоузлов: изолированные опухолевые клетки (ИОК), когда размер очаговых изменений не превышает 0,2 мм, pN0 [i+]; микрометастазы, размером от 0,2 до 2,0 мм, pN1min; и макрометастазы размером более 2,0 мм [27].

Определение значимости этих небольших изменений в лимфоузлах (ИОК и микрометастазы) было предметом многих научных изысканий. В голландском ретроспективном исследовании MIRROR доказано, что 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациенток без поражения лимфоузлов выше, чем у больных с ИОК или микрометастазами. При адъювантной терапии у пациенток с ИОК или микрометастазами данный показатель в группах практически не отличался [28]. Прогностическое влияние ИОК и микрометастазов было предметом анализа в двух крупных исследованиях Американской коллегии хирургов-онкологов ACOSOG Z0010 и NSABP-32. В проспективном наблюдательном исследовании ACOSOG Z0010 скрытые метастазы в сторожевых узлах обнаружены только при дополнительном ИГХ у 10,5 % пациенток. Но авторы не получили достоверной разницы безрецидивной выживаемости у всех пациенток с РМЖ T1/T2N0M0 [29]. Исследование NSABP B-32 продемонстрировало, что ИГХ при раннем РМЖ позволяет выявить скрытые метастазы у 15 % пациенток. При этом не наблюдалось значимой корреляции между выявлением микрометастазов и улучшением 5-летней безрецидивной выживаемости [30]. Таким образом, результаты этих исследований поставили под сомнение необходимость ИГХ для определения ИОК и микрометастазов при БСЛУ.

Также в нескольких работах было продемонстрировано, что у большинства пациенток с макрометастазами в сторожевых узлах (до 85,7 %) не наблюдается поражения лимфоузлов следующего уровня [31]. А если в сторожевых узлах есть микрометастазы или ИОК, то риск вовлечения дополнительных узлов еще меньше (12 %) [32]. Поэтому проведение завершающей ДЛУ у таких пациенток становится необоснованным.

В масштабном ретроспективном исследовании ACOSOG Z0011 пациентки с РМЖ стадии T1 или

T2, перенесшие органосохраняющую операцию и у которых по результатам БСЛУ обнаружено один или два метастаза, были случайным образом разделены на две группы: одна группа получала дальнейшую диссекцию лимфоузлов (n=445), а другая находилась под наблюдением (n=446) [33]. Всем пациенткам проведены адъювантная лучевая и химиотерапия. Наблюдение продолжалось 6,3 года, за это время общая 5-летняя выживаемость составила 91,8 % в группе ДЛУ и 92,5 % в группе наблюдения (p=0,008), безрецидивная 5-летняя выживаемость – 82,2 и 83,9 % соответственно (p<0,001), частота регионарных рецидивов составила 0,5 % при ДЛУ и 0,9 % – в группе наблюдения (p<0,001). Авторы сделали вывод, что ДЛУ при наличии регионарных метастазов в СЛУ не влияет на показатели выживаемости.

Y.J. Fan et al. [34] провели метаанализ, который продемонстрировал, что у пациенток с метастазами в сигнальных лимфоузлах (независимо от их количества), выявленными при БСЛУ, ДЛУ не дает дополнительных преимуществ в плане общей и безрецидивной выживаемости или контроля над локорегионарными рецидивами. В то же время исключение ДЛУ связано со значительным снижением послеоперационных осложнений, таких как лимфедема и ограничение движений в плечевом суставе и др.

БСЛУ при местнораспространенном РМЖ и клинически отрицательных (cN0) и положительных (cN+) подмышечных лимфоузлах после неоадъювантной химиотерапии

C. Reyna et al. [35] представили результаты анализа лечения пациенток с местнораспространенным РМЖ (T3/T4) и 1–2 положительными СЛУ, продемонстрировав, что отказ от диссекции подмышечных лимфоузлов значимо ассоциирован со снижением общей выживаемости (p<0,01). В то же время проведение ДЛУ в сочетании с химиотерапией приводило к значимому улучшению общей выживаемости (p<0,01) в данной группе пациенток.

Современные подходы к лечению местнораспространенного РМЖ включают неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) в качестве стандартного начального этапа [25]. Неоадъювантная химиотерапия позволяет не только повысить резектабельность опухоли, но и значительно улучшить результаты лечения: у 20–50 % пациенток достигается полный патоморфологический ответ [36], а при использовании моноклональных антител этот показатель может достигать 60 % [37].

Применение БСЛУ после НАХТ является предметом обсуждения многих исследований. На ранних этапах исследований, посвященных оценке БСЛУ, основное внимание уделялось только оценке ложноотрицательных результатов, при этом влия-

ние БСЛУ на выживаемость и риск рецидива не рассматривалось. Идеальный ложноотрицательный показатель (false negative rate, FNR) был определен произвольно и установлен в консенсусе специалистов как $\leq 5\%$ [38]. Последующие рандомизированные клинические исследования, оценивающие общую и безрецидивную выживаемость, показали безопасность применения БСЛУ, аналогичную той, которая достигается при лимфодиссекции. Однако FNR в некоторых исследованиях превышал значение, считавшееся идеальным (4,6–9,8 %), поэтому были высказаны опасения относительно низкого уровня идентификации СЛУ [39], что связано с влиянием НАХТ на лимфатические сосуды и узлы: химиотерапия может изменять структуру сосудов, ликвидировать метастазы в СЛУ при сохранении опухолевых клеток в отдаленных лимфоузлах [40]. Самым сильным преимуществом БСЛУ в данной ситуации является предварительная оценка метастатического статуса СЛУ, что позволяет спрогнозировать дальнейшее лечение, в том числе применение лучевой терапии [41].

В ретроспективном исследовании A.P. Damin et al. [40] проанализированы данные 55 пациенток с РМЖ T1–4cN1–2, у которых после окончания НАХТ были диагностированы cN0. У 17 (30,9 %) из них обнаружены метастазы в СЛУ, и впоследствии им была проведена ДЛУ. У 38 (69,1 %) пациенток, перенесших неоадьювантную химиотерапию, в сигнальных лимфоузлах не выявлено метастатического поражения, им ДЛУ не проводилась. В ходе последующего наблюдения, длившегося в среднем 55,8 мес, у 1 (2,6 %) пациентки из группы без ДЛУ был выявлен рецидив в подмышечных лимфоузлах. Для сравнения: в группе, где проводилась ДЛУ, частота рецидивов составила 3,2 %. Значимых различий между группами не выявлено ($p=0,71$). Анализ результатов исследования показал значимое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациенток, которым не проводилась ДЛУ. На основании полученных данных авторы рекомендуют использовать БСЛУ в качестве метода стратификации риска для более селективного подхода к проведению ДЛУ у пациенток с клинически отрицательными подмышечными лимфоузлами после неоадьювантной химиотерапии, указывая на то, что такой подход не оказывает негативного влияния на отдаленные результаты лечения.

Недавно опубликованное клиническое исследование C. Tinterri et al. [42] было посвящено оценке клинической значимости БСЛУ у пациенток с РМЖ, перенесших НАХТ. Ретроспективный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости продемонстрировал, что лимфатическое картирование, выполняемое в сочетании с БСЛУ, ассоциировано с благоприятным прогнозом и низким риском локорегионарных рецидивов.

S. Cao et al. [43] провели метаанализ 27 исследований, включивших данные 3 578 пациенток, для оценки эффективности БСЛУ после НАХТ. Результаты показали, что у пациенток с изначально пораженными лимфоузлами частота идентификации СЛУ после НАХТ составляет 91 %. При этом частота ложноотрицательных результатов достигает 15 %. Использование двойных трассеров при проведении БСЛУ может повысить общую частоту идентификации СЛУ и одновременно снизить частоту ложноотрицательных результатов, улучшая точность диагностики. F.P. Cavalcante et al. [38] в клиническом обзоре указывают, что для пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию, целесообразно проводить БСЛУ с идентификацией не менее трех сигнальных лимфоузлов, поскольку это позволяет снизить частоту ложноотрицательных результатов до 4 %.

Проспективные наблюдательные исследования (ACOSOG Z1071, SENTINA и SN FNAC) [44] выявили ключевые факторы для эффективного проведения БСЛУ у пациенток с изначально положительными подмышечными лимфоузлами (cN+), достигших статуса cN0 (клинически отрицательные лимфоузлы) после неоадьювантной химиотерапии. Эти факторы включают: идентификацию и удаление более двух СЛУ; использование двойного лимфатического картирования; применение ИГХ для выявления метастазов в СЛУ и успешное завершение БСЛУ у пациенток с минимальным метастатическим поражением лимфоузлов (pN(i+)).

Мультифокальные опухоли молочной железы

Около 10 % случаев РМЖ характеризуются наличием нескольких опухолевых очагов. Существовала теоретическая вероятность, что множественные очаги опухоли могут дренироваться в разные СЛУ, что могло бы снизить диагностическую ценность БСЛУ и затруднить определение степени распространения рака. Ретроспективные исследования, посвященные оценке БСЛУ при мультицентрических опухолях молочной железы, показали обнадеживающие результаты: высокую частоту идентификации сигнальных лимфоузлов (более 95 %) и низкую частоту ложноотрицательных результатов (менее 9 %). Важно отметить, что частота рецидивов в подмышечных лимфоузлах не различается между пациентками с мультифокальными и унифокальными опухолями, что позволяет считать БСЛУ приемлемым методом стадирования и при мультифокальном РМЖ [44]. Таким образом, БСЛУ является приемлемым методом стадирования для пациенток с мультифокальным РМЖ и клинически не увеличенными подмышечными лимфоузлами.

Рецидив рака молочной железы

В последние годы благодаря достижениям в лечении наблюдается увеличение общей и безре-

цидивной выживаемости пациенток, страдающих РМЖ. По данным обзора R.N. Pedersen et al. [45], рецидив рака молочной железы возникает у 5–10 % пациенток, причем иногда через очень длительное время после лечения (до 32 лет). Вероятность рецидива увеличивается при размере первичной опухоли более 20 мм, поражении лимфатических узлов и отсутствии в опухоли эстрогеновых рецепторов. Недавний метаанализ показал, что локорегионарный рецидив РМЖ встречается в 7,3 %, причем после органосохраняющей операции этот показатель составляет 8,95 %, а после радикальной мастэктомии – 7,12 % [46]. Обычно таким пациенткам проводят повторную операцию (резекцию или мастэктомию) с удалением подмышечных лимфоузлов, при этом метастазы в подмышечных лимфоузлах обнаруживаются примерно у каждой пятой пациентки. Результаты исследования I. Ge et al. [47] свидетельствуют о том, что эффективность повторной БСЛУ зависит от предшествующего хирургического вмешательства на подмышечных лимфоузлах. Повторная БСЛУ оказалась эффективной в 79,8 % случаев, если ранее проводилась БСЛУ, и значительно менее эффективной (49 %) после ДЛУ ($p=0,009$).

Однако выполнение БСЛУ после хирургического вмешательства (диссекция или биопсия сторожевого лимфоузла) и/или адъювантной лучевой терапии осложняется возможностью нарушения лимфатического дренажа, что потенциально снижает диагностическую точность и безопасность процедуры. Результаты систематического обзора 30 исследований (1 945 пациенток с локальным рецидивом РМЖ) выявили значительную связь между типом предыдущей операции на лимфоузлах и частотой аберрантного лимфатического дренажа. Абберантный дренаж встречался значительно чаще ($p<0,0001$) у пациенток, ранее перенесших ДЛУ (в 81,8 %), чем у тех, кто перенес БСЛУ (16,5 %). Общая частота аберрантного дренажа составила 32,6 %. Сторожевые лимфоузлы были идентифицированы в 66,4 % случаев, причем эта частота была значительно выше у пациенток с предыдущей БСЛУ (79,8 vs 49 %, $p<0,0001$). Из всех идентифицированных узлов 19,2 % содержали метастазы, причем значительная доля этих метастатических узлов (27,5 %) располагалась в областях с аберрантным лимфатическим дренажем [47].

Применение БСЛУ при рецидивирующем РМЖ подтвердило ее диагностическую ценность в обнаружении регионарных метастазов и позволило минимизировать хирургическую агрессию, исключив необходимость ДСУ у более чем половины пациенток. Данный подход обеспечивает возможность назначения персонализированной хирургической и адъювантной химиотерапии на основе более точной оценки распространенности заболевания. Для окончательного определения эффективности

БСЛУ в отношении своевременной диагностики метастазов в СЛУ и увеличения продолжительности жизни пациенток с рецидивирующим РМЖ необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования с длительным периодом последующего наблюдения.

Применение БСЛУ во время беременности

Систематический обзор A. Bothou et al. [48], включавший данные 382 беременных женщин с РМЖ, показал, что БСЛУ во время беременности ассоциируется с высоким процентом живорождений (95,8 %) и низким уровнем неонатальных осложнений (3,4 %), что свидетельствует о ее относительной безопасности. Не зарегистрировано ни одного случая смерти, побочных эффектов или анафилактической реакции у матерей, мертворождения и неонатальной смерти. На основании полученных данных авторы предполагают, что БСЛУ представляет собой безопасный и эффективный метод для стадирования РМЖ во время беременности.

Противопоказания для проведения БСЛУ

В настоящее время применение БСЛУ не имеет достаточной доказательной базы для использования в клинической практике при местнораспространенной опухоли, воспалительном раке молочной железы и клинически определяемых метастатических лимфоузлах.

Заключение

На данный момент БСЛУ является предпочтительным методом оценки состояния регионарных лимфоузлов при РМЖ. Благодаря прогрессу в лечении РМЖ, наряду с увеличением выживаемости всё большее значение приобретают концепции снижения объема хирургического вмешательства и сохранения качества жизни пациенток. БСЛУ оказалась эффективным и экономически выгодным инструментом при РМЖ. Первоначально применявшаяся только при ранних стадиях рака молочной железы БСЛУ теперь используется в более широком спектре случаев, включая те, где раньше ее считали нецелесообразной. Все больше исследований посвящено включению БСЛУ в лечение пациенток, у которых изменился статус лимфоузлов после применения НАХТ, при мультифокальных опухолях и при рецидиве РМЖ. Появляются новые исследования, в которых рассматривается безопасность применения данной процедуры при беременности. Для эффективного и безопасного применения БСЛУ требуется проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований, которые позволят расширить и внедрить в клиническую практику новые показания.

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. Li J., Zhou Z., Dong J., Fu Y., Li Y., Luan Z., Peng X. Predicting breast cancer 5-year survival using machine learning: A systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0250370. doi: 10.1371/journal.pone.0250370.
3. Zhao S., Li Y., Ning N., Liang H., Wu Y., Wu Q., Wang Z., Tian J., Yang J., Gao X., Liu A., Song Q., Zhang L. Association of peritumoral region features assessed on breast MRI and prognosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2024; 34(9): 6108–20. doi: 10.1007/s00330-024-10612-y.
4. Zhang Y., Yu D., Yang Q., Li W. Diagnostic efficacy of physical examination, preoperative ultrasound, and/or computed tomography in detecting lymph node metastasis: A single-center retrospective analysis of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022; 134(3): 386–96. doi: 10.1016/j.oooo.2022.05.002.
5. Morawitz J., Bruckmann N.M., Dietzel F., Ullrich T., Bittner A.K., Hoffmann O., Mohrmann S., Haeberle L., Ingenwerth M., Umultu L., Fendler W.P., Fehm T., Herrmann K., Antoch G., Sawicki L.M., Kirchner J. Determining the axillary nodal status with four current imaging modalities including 18F-FDG PET/MRI in newly diagnosed breast cancer: A comparative study using histopathology as reference standard. *J Nucl Med*. 2021; 62(12): 1677–83. doi: 10.2967/jnumed.121.262009.
6. Cardoso J.H.C.O., de Lara I.C.A., Sobreira L.E.R., Lôbo A.O.M., Silvério I.L.L., Souza M.E.C., de Moraes F.C.A., Magalhães M.C.F. Omitting axillary lymph node dissection is associated with an increased risk of regional recurrence in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Breast Cancer*. 2024; 24(8): e665–80. doi: 10.1016/j.clbc.2024.07.011.
7. Ahmad S.Z., Vijaykumar D.K. Sentinel Lymph Node in Early Breast Cancer: Evidence, Techniques, and Controversies. Springer, Singapore; 2021. doi: 10.1007/978-981-15-6171-9_7. (Kunheri, B., Vijaykumar, D.K. (eds) Management of Early Stage Breast Cancer).
8. Li P., Zhang X., Fang Q., Du W. Sentinel lymph node biopsy in cT1-N0 minor salivary gland cancer in oral cavity. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 1349. doi: 10.1186/s12885-024-13107-7.
9. Allard-Coutu A., Dobson V., Schmitz E., Shah H., Nessim C. The Evolution of the Sentinel Node Biopsy in Melanoma. *Life (Basel)*. 2023; 13(2): 489. doi: 10.3390/life13020489.
10. Fallara G., Pozzi E., Onur Cakir O., Tandogdu Z., Castiglione F., Salonia A., Alnajjar H.M., Muneer A.; EAU-YAU Penile and Testis Cancer Working Group. Diagnostic Accuracy of Dynamic Sentinel Lymph Node Biopsy for Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2023; 9(3): 500–512. doi: 10.1016/j.euf.2022.11.018.
11. Kubikova E., Badidova J., Klein M., Beder I. Jr., Benus R., Polak S., Varga I. Sentinel lymph node - historical background and current views on its significance in complex management of breast cancer patients. *Bratisl Lek Listy*. 2019; 120(6): 410–16. doi: 10.4149/BLL.2019.066.
12. Jatoi I., Kunkler I.H. Omission of sentinel node biopsy for breast cancer: Historical context and future perspectives on a modern controversy. *Cancer*. 2021; 127(23): 4376–83. doi: 10.1002/cncr.33960.
13. Kaushik M. Evolution of sentinel lymph node biopsy. Sentinel node biopsy in breast cancer. New Delhi: Springer India; 2023. 131 p. (Chintamani V.M. Sentinel node biopsy in breast cancer). ISBN: 978-81-322-3992-5; 978-81-322-3994-9 (eBook).
14. Giammarile F., Vidal-Sicart S., Paez D., Pellet O., Enrique E.L., Mikhail-Lette M., Morozova O., Maria Camila N.M., Diana Iyonne R.S., Delgado Bolton R.C., Valdés Olmos R.A., Mariani G. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022; 52(5): 551–60. doi: 10.1053/j.semnucmed.2022.01.006.
15. Iancu G., Mustata L.M., Cigaran R., Gica N., Botezatu R., Median D., Panaitescu A.M., Peltecu G. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Principle, Difficulties and Pitfalls. *Chirurgia (Bucur)*. 2021; 116(5): 533–41. doi: 10.21614/chirurgia.116.5.533.
16. Hara Y., Otsubo R., Shinohara S., Morita M., Kuba S., Matsumoto M., Yamanouchi K., Yano H., Eguchi S., Nagayasu T. Lymphedema After Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer: Prevalence and Risk Factors-A Single-Center Retrospective Study. *Lymphat Res Biol*. 2022; 20(6): 600–606. doi: 10.1089/lrb.2021.0033.
17. Petousis S., Christidis P., Margioulas-Siarkou C., Liberis A., Vavoulidis E., Margioulas-Siarkou G., Vatopoulou A., Papanikolaou A., Mavromatidis G., Dinas K. Axillary lymph node dissection vs. sentinel node biopsy for early-stage clinically node-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 306(4): 1221–34. doi: 10.1007/s00404-022-06458-8.
18. Wanis K.N., Goetz L., So A., Glencer A.C., Sun S.X., Teshome M., Resetkova E., Hwang R.F., Hunt K.K., Candelaria R.P., Huo L., Singh P. The Prevalence of Sentinel Lymph Node Positivity and Implications for the Utility of Frozen Section Diagnosis Following Neoadjuvant Systemic Therapy in Patients with Clinically Node-Negative HER2-Positive or Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2024; 31(11): 7339–46. doi: 10.1245/s10434-024-15712-z.
19. Vázquez J.C., Piñero A., de Castro F.J., Lluch A., Martín M., Barnadas A., Alba E., Rodríguez-Lescure A., Rojo F., Giménez J., Solá I., Quintana M.J., Bonfill X., Urrutia G., Sánchez-Rovira P. The value of sentinel lymph-node biopsy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2023; 25(2): 417–28. doi: 10.1007/s12094-022-02953-1.
20. Giammarile F., Vidal-Sicart S., Paez D., Pellet O., Enrique E.L., Mikhail-Lette M., Morozova O., Maria Camila N.M., Diana Iyonne R.S., Delgado Bolton R.C., Valdés Olmos R.A., Mariani G. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022; 52(5): 551–60. doi: 10.1053/j.semnucmed.2022.01.006.
21. Zheng Q., Luo H., Xia W., Lu Q., Jiang K., Hong R., Xu F., Wang S. Long-term survival after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in pN0 breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 196(3): 613–22. doi: 10.1007/s10549-022-06746-6.
22. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., Galimberti V., Porpiglia M., Agresti R., Luini A., Viale G., Cassano E., Peradze N., Toesca A., Massari G., Sacchini V., Munzone E., Leonardi M.C., Cattadori F., Di Micco R., Esposito E., Sgarrella A., Cattaneo S., Busani M., Dessena M., Bianchi A., Cretella E., Ripoll Orts F., Mueller M., Tinterri C., Chahuan Manzur B.J., Benedetto C., Veronesi P. SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(11): 1557–64. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3759.
23. Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., Polata S., Müller T., Kühn T., Heil J., Ataseven B., Reitsamer R., Hildebrandt G., Knauer M., Golatta M., Stefek A., Zahm D.M., Thill M., Nekljudova V., Krug D., Loibl S., Gerber B. INSEMA investigators. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *EClinicalMedicine*. 2022; 55: 101756. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101756.
24. Che Bakri N.A., Kwasnicki R.M., Khan N., Ghandour O., Lee A., Grant Y., Dawidziuk A., Darzi A., Ashrafian H., Leff D.R. Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. 2023; 277(4): 572–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000005671.
25. Рак молочной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2021. [*Breast cancer: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2021. (in Russian)]. [Internet]. [cited 10.05.2025]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>.
26. Bessa J.F., Novita G.G., Testa L., Freitas-Junior R., Marta G.N. Is my patient an appropriate candidate for sentinel node biopsy? Less axillary surgery, for the right patients. Critical review and grades of recommendation. *Surg Oncol*. 2024; 54: 102064. doi: 10.1016/j.suronc.2024.102064.
27. Teichgraber D.C., Guirguis M.S., Whitman G.J. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *Am J Roentgenol*. 2021; 217(2): 278–90. doi: 10.2214/AJR.20.25223.
28. Sousa N., Peleteiro B., Fougo J.L. Omission of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with micrometastasis or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes: a 12-year experience in a tertiary breast unit. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023; 150(1): 1. doi: 10.1007/s00432-023-05513-4.
29. Wang G., Zhang S., Wang M., Liu L., Liu Y., Tang L., Bai H., Zhao H. Prognostic significance of occult lymph node metastases in breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 875. doi: 10.1186/s12885-021-08582-1.
30. Petousis S., Christidis P., Margioulas-Siarkou C., Liberis A., Vavoulidis E., Margioulas-Siarkou G., Vatopoulou A., Papanikolaou A., Mavromatidis G., Dinas K. Axillary lymph node dissection vs. sentinel node biopsy for early-stage clinically node-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 306(4): 1221–34. doi: 10.1007/s00404-022-06458-8.
31. Min J.W., Cho J. Minimal Invasive and Individualizing Management of the Axillary Nodes. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1187: 591–99. doi: 10.1007/978-981-32-9620-6_31.
32. Jatoi I., Kunkler I.H. Omission of sentinel node biopsy for breast cancer: Historical context and future perspectives on a modern controversy. *Cancer*. 2021; 127(23): 4376–83. doi: 10.1002/cncr.33960.

33. de Boniface J., Filtenborg Tvedskov T., Rydén L., Szulkin R., Reimer T., Kühn T., Kontos M., Gentilini O.D., Olofsson Bagge R., Sund M., Lundstedt D., Appelgren M., Ahlgren J., Norenstedt S., Celebioglu F., Sackey H., Scheel Andersen I., Hoyer U., Nyman P.F., Vikhe Patil E., Wieslander E., Dahl Nissen H., Alkner S., Andersson Y., Offersen B.V., Bergkvist L., Frisell J., Christiansen P.; SENOMAC Trialists' Group. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med.* 2024; 390(13): 1163–75. doi: 10.1056/NEJMoa2313487.
34. Fan Y.J., Li J.C., Zhu D.M., Zhu H.L., Zhao Y., Zhu X.B., Wu G., Bai T.T. Efficacy and safety comparison between axillary lymph node dissection with no axillary surgery in patients with sentinel node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2023; 23(1): 209. doi: 10.1186/s12893-023-02101-8.
35. Reyna C., Johnston M.E., Morris M.C., Lee T.C., Hanseman D., Shaughnessy E.A., Lewis J.D. National trends for axillary lymph node dissection and survival outcomes for clinical T3/T4 node-negative breast cancer patients undergoing mastectomy with positive lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 189(1): 155–66. doi: 10.1007/s10549-021-06290-9.
36. Conforti F., Pala L., Sala I., Oriecua C., De Pas T., Specchia C., Graffeo R., Pagan E., Queirolo P., Pennacchioli E., Colleoni M., Viale G., Bagnardi V., Gelber R.D. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375: e066381. doi: 10.1136/bmj-2021-066381.
37. Choudhary P., Gogia A., Deo S., Sharma D., Mathur S.R., Batra A., Raju S., Hari K. Correlation of pathological complete response with outcomes in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An ambispective study. *Cancer Research, Statistics, and Treatment.* 2021; 4(4): 611–20. doi: 10.4103/crst.crst.197.21.
38. Cavalcante F.P., Millen E.C., Novita G.G., Zerwes F.P., Mattar A., Machado R.H.S., Frasson A.L. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: an evidence-based review and recommendations for current practice. *Chin Clin Oncol.* 2023; 12(1): 6. doi: 10.21037/cco-22-110.
39. Lim S.Z., Yoo T.K., Lee S.B., Kim J., Chung I.Y., Ko B.S., Lee J.W., Son B.H., Ahn S.H., Kim S., Kim H.J. Long-term outcome in patients with nodal-positive breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(1): 95–102. doi: 10.1007/s10549-023-07104-w.
40. Damin A.P., Zancan M., Melo M.P., Biasuz J.V. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(2): 527–34. doi: 10.1007/s10549-020-06011-8.
41. Ferrarazzo G., Nieri A., Firpo E., Rattaro A., Mignone A., Guasone F., Manzara A., Perniciaro G., Spinaci S. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Who Become Clinically Node-Negative Following Neo-Adjuvant Chemotherapy: A Literature Review. *Curr Oncol.* 2023; 30(10): 8703–19. doi: 10.3390/curroncol30100630.
42. Tinterri C., Sagona A., Barbieri E., Di Maria Grimaldi S., Caraceni G., Ambrogio G., Jacobs F., Biondi E., Scardina L., Gentile D. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Undergoing Neo-Adjuvant Chemotherapy: Clinical Experience with Node-Negative and Node-Positive Disease Prior to Systemic Therapy. *Cancers (Basel).* 2023; 15(6): 1719. doi: 10.3390/cancers15061719.
43. Cao S., Liu X., Cui J., Liu X., Zhong J., Yang Z., Sun D., Wei W. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast.* 2021; 59: 256–69. doi: 10.1016/j.breast.2021.07.015.
44. Iancu G., Mustata L.M., Cigaran R., Gica N., Botezatu R., Mediana D., Panaitescu A.M., Peltecu G. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. Principle, Difficulties and Pitfalls. *Chirurgia (Bucur).* 2021; 116(5): 533–41. doi: 10.21614/chirurgia.116.5.533.
45. Pedersen R.N., Esen B.O., Mellemkjær L., Christiansen P., Ejlersen B., Lash T.L., Nørgaard M., Cronin-Fenton D. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114(3): 391–99. doi: 10.1093/jnci/djab202.
46. Nolan L., Davey M.G., Calpin G.G., Ryan E.J., Boland M.R. Risk of locoregional recurrence after breast cancer surgery by molecular subtype—a systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2024; 193(6): 2965–74. doi: 10.1007/s11845-024-03809-z.
47. Ge I., Erbes T., Juhasz-Böss I. Prognostic value and management of regional lymph nodes in locoregional breast cancer recurrence: a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2022; 306(4): 943–57. doi: 10.1007/s00404-021-06352-9.
48. Bothou A., Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Margioulas-Siarkou G., Zervoudis S., Sotiriadis A., Amant F., Dinas K. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer during pregnancy: A comprehensive update. *Eur J Clin Invest.* 2024; 54(3): e14134. doi: 10.1111/eci.14134.

Поступила/Received 12.05.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 16.07.2025

Принята к публикации/Accepted 25.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кострыгин Александр Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 3112-0170. Author ID (Scopus): 56152200900. ORCID: 0000-0003-1840-8111.

Блинова Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 4959-7018. Author ID (Scopus): 59415662400. ORCID: 0000-0002-2896-8764.

Алексеев Валентин Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 8577-2035. ORCID: 0000-0002-2022-4779.

Фролова Дарья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 6668-6245. ORCID: 0000-0002-1912-4607.

Суворов Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 6878-2032. Researcher ID (WOS): HJY-4463-2023. Author ID (Scopus): 57220123738. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

Золкина Мария Андреевна, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). ORCID: 0009-0006-8271-0488.

Гутова Дарья Владимировна, студентка, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иваново, Россия). ORCID: 0009-0007-9165-9829.

Ионов Кирилл Анатольевич, студент, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иваново, Россия). ORCID: 0009-0008-7225-1884.

Антропова Владислава Владиславовна, ординатор, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иваново, Россия). ORCID: 0009-0009-6935-1793.

Мишина Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры последипломного медицинского образования, первый заместитель директора, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2549-1182. Researcher ID (WOS): F-3262-2019. Author ID (Scopus): 36958772100. ORCID: 0000-0002-7659-8008.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кострыгин Александр Константинович: проверка и редактирование статьи.

Блинова Ксения Александровна: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Алексеев Валентин Валерьевич: проверка и редактирование статьи.

Фролова Дарья Евгеньевна: проверка и редактирование статьи.

Суворов Владимир Александрович: проверка и редактирование статьи.

Золкина Мария Андреевна: обеспечение материалов для исследования, отбор публикаций по теме статьи.

Гутова Дарья Владимировна: обеспечение материалов для исследования, отбор публикаций по теме статьи.

Ионов Кирилл Анатольевич: обеспечение материалов для исследования, отбор публикаций по теме статьи.

Антропова Владислава Владиславовна: обеспечение материалов для исследования, отбор публикаций по теме статьи.

Мишина Ирина Евгеньевна: анализ и интерпретация данных, проверка 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

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr K. Kostrygin, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary (Ivanovo, Russia). Author ID (Scopus): 56152200900. ORCID: 0000-0003-1840-8111.

Ksenia A. Blinova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary (Ivanovo, Russia). Author ID (Scopus): 59415662400. ORCID: 0000-0002-2896-8764.

Valentin V. Alekseev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Ivanovo Regional Oncology Dispensary (Ivanovo, Russia). ORCID: 0000-0002-2022-4779.

Darya E. Frolova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary (Ivanovo, Russia). ORCID: 0000-0002-1912-4607.

Vladimir A. Suvorov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary (Ivanovo, Russia). Researcher ID (WOS): HJY-4463-2023. Author ID (Scopus): 57220123738. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

Maria A. Zolkina, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0006-8271-0488.

Daria V. Gutova, Student, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0007-9165-9829.

Kirill A. Ionov, Student, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0008-7225-1884.

Vladislava V. Antropova, Resident, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0009-6935-1793.

Irina E. Mishina, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Medical Education, First Deputy Director, Medical Institute, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): F-3262-2019. Author ID (Scopus): 36958772100. ORCID: 0000-0002-7659-8008.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksandr K. Kostrygin: checking and editing the manuscript.

Ksenia A. Blinova: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the manuscript.

Valentin V. Alekseev: checking and editing the manuscript.

Darya E. Frolova: checking and editing the manuscript.

Vladimir A. Suvorov: checking and editing the manuscript.

Maria A. Zolkina: providing materials for the study, selecting publications on the topic of the article.

Daria V. Gutova: providing materials for the study, selecting publications on the topic of the article.

Kirill A. Ionov: providing materials for the study, selecting publications on the topic of the article.

Vladislava V. Antropova: providing materials for the study, selecting publications on the topic of the article.

Irina E. Mishina: project management, data analysis and interpretation, checking and editing 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 interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Лыков А.П., Агеева Т.А., Селякова М.С.* Этиология, эпидемиология, стратегии и причины низкой эффективности лечения светлоклеточного почечно-клеточного рака. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 122–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-122-133

For citation: *Lykov A.P., Ageeva T.A., Selyakova M.S.* Etiology, epidemiology, strategies and reasons of low efficiency of treatment of clear cell renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 122–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-122-133

ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СТРАТЕГИИ И ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СВЕТОКЛЕТОЧНОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

А.П. Лыков¹, Т.А. Агеева², М.С. Селякова²

¹НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН

Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр-т, 52

Аннотация

Актуальность. В основе возникновения почечно-клеточного рака (ПКР), в том числе и светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР), лежат различные генетические изменения, которые на данный момент не поддаются корректировке. Этот факт делает актуальным изучение генетического профиля сПКР и биомолекул, вовлеченных в реализацию генетических изменений, что может стать основой для разработки таргетных терапевтических стратегий. **Цель исследования** – проанализировать и обобщить научную литературу, описывающую современные стратегии терапевтических подходов в лечении ПКР и причины низкой эффективности биологических методов лечения. **Материал и методы.** Проанализированы результаты поиска по научной базе данных PubMed и научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим ключевым словосочетаниям: renal cell carcinoma (ПКР), clear cell renal cell carcinoma (сПКР), molecular biomarkers and clear cell renal cell carcinoma (молекулярные биомаркеры и сПКР), multi-omic profiling and renal cell cancer (мультиомиксный профиль и ПКР), signaling pathway and renal cell carcinoma (сигнальные пути и ПКР), stem cell subtypes and clear cell renal cell carcinoma (стволовые клетки и сПКР), treatment strategies and renal cell carcinoma (терапевтические стратегии и ПКР), в качестве основных справочных источников взяты обзоры и оригинальные исследования, в основном публикации за 2020–25 гг. по каждой тематической области. Статьи, содержащие дублирующуюся или значительно перекрывающуюся информацию, были исключены. Отобрано 79 актуальных публикаций зарубежных и отечественных авторов за период с 2020 по 2025 г. **Результаты.** Наиболее изученными генетическими изменениями при ПКР, в том числе и при сПКР, являются гены-супрессоры *VHL* и *BAP1*. Среди терапевтических стратегий применяются различные ингибиторы тирозинкиназ и ключевых точек иммунитета, также продолжается поиск новых точек (гены, сигнальные молекулы, белки) как потенциальных стратегий новых терапевтических подходов. **Заключение.** В патогенезе ПКР, в том числе и сПКР, существенная роль принадлежит геномным нарушениям, при выборе тактики терапевтической стратегии лечения больных ПКР следует ориентироваться на результаты эффективности биологических методов лечения, по данным ретроспективных исследований, а также на эффективность лечения иммунного микроокружения опухоли, экспрессии на поверхности опухолевых клеток молекул, способных снижать действие лекарственных препаратов.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, гены и сигнальные пути, стратегии лечения.

ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, STRATEGIES AND REASONS OF LOW EFFICIENCY OF TREATMENT OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

A.P. Lykov¹, T.A. Ageeva², M.S. Selyakova²

¹RICEL – Branch of IC&G SB RSA

2, Timakova St., Novosibirsk, 630060, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Objective. Numerous genetic alterations that are currently incurable are the cause of renal cell carcinoma (RCC), including clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Studying the genetic profile of ccRCC and biomolecules involved in the execution of genetic modifications is pertinent because of this fact, as it may serve as the foundation for the creation of targeted therapeutic approaches. **The aim of the study** was to analyze and summarize the most recent scientific literature outlining contemporary therapy options for RCC treatment as well as the causes of the low efficacy of biological treatment methods. **Material and Methods.** Key words and phrases such as renal cell carcinoma (RCC), clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), molecular biomarkers and clear cell renal cell carcinoma, multi-omic profiling and renal cell carcinoma, signaling pathway and renal cell carcinoma, stem cell subtypes and clear cell renal cell carcinoma, treatment strategies and renal cell carcinoma were searched for and analyzed in PubMed and eLibrary.ru databases from 2020 to 2025. We used reviews and original research, primarily from 2020 to 2025, as the primary reference sources for each theme area, while papers with redundant or excessively overlapping content were disregarded. From 2020 to 2025, we chose 79 pertinent works by both domestic and foreign authors. **Results.** The VHL and BAP1 suppressor genes are the most extensively researched genetic alterations in RCC, including ccRCC. In addition to the utilization of critical immunological points and different tyrosine kinase inhibitors, the search for new points (genes, signaling molecules, and proteins) as possible solutions for novel treatment approaches is still ongoing. **Conclusion.** Genomic abnormalities are considered to have an important role in the pathophysiology of RCCs, particularly ccRCC. The effectiveness of biological treatment methods based on retrospective studies, the influence of the tumor's immune microenvironment, and the expression of molecules on the tumor cell surface that can decrease the effectiveness of medications must all be taken into consideration when selecting a therapeutic approach for patients with RCCs.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, genes and signaling pathways, therapy approaches.

Введение

Рак почки (РП) – злокачественная опухоль почки, возникающая из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек почки (почечно-клеточный рак) или из эпителия чашечно-лоханочной системы почки (переходноклеточный рак). Рак почки занимает 10-е место по частоте встречаемости среди мужского и 14-е место среди женского взрослого населения во всем мире [1]. Частота выявления рака почки: США – 12,8 случая, Канада – 10,8 случая, Чехия – 13,3 случая, Республика Беларусь – 14,1 случая, Нигерия – 1,5 случая на 100 000 населения. По данным Американского общества клинических онкологов, пик заболеваемости раком почки приходится на лиц от 65 до 74 лет, частота встречаемости у мужчин в 1,5–2 раза выше, чем у женщин. Заболеваемость РП в Российской Федерации занимает 10-е место (3,8 % от всех злокачественных опухолей), составляя 9,49 случая на 100 000 человек, также с пиком заболевших в возрасте 60–74 года и преобладанием мужчин, но с меньшей частотой у них по сравнению с гендерным соотношением в США: по данным 2021 г.,

выявлено 12 333 случая рака почек у мужчин и 9 918 случаев у женщин, умерло от рака почек 5 041 мужчина и 3 145 женщин [2]. Одним из лидирующих показателей в структуре онкологической заболеваемости молодых мужчин за 2023 г. в СФО является рак почки (9,8 %) [3].

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным типом рака мочеполовой системы с высокой смертностью (30–40 %), в патогенезе которого помимо пола существенную роль играет группа факторов, относящихся к химическому канцерогенезу: курение, ожирение, употребление некоторых лекарственных препаратов, профессиональные вредности (трихлорэтан, кадмий), а также радиация, вирусный гепатит, гипертония, наличие хронических заболеваний почек, наследственная предрасположенность [1–4].

Почечно-клеточный рак представляет собой группу злокачественных опухолей коркового вещества почек, проявляющих различные клинические, морфологические и генетические особенности. Наиболее распространенным гистологическим типом ПКР является светлоклеточный почечно-

клеточный рак (сПКР), составляющий до 80 % от всех типов ПКР, а из так называемых «вариантных гистологических типов ПКР», или несветлоклеточных ПКР: папиллярный ПКР – до 13–20 %, хромофобный ПКР – до 7 % и другие редкие типы ПКР, такие как ПКР, связанный с мутациями семейства факторов транскрипции микрофталма (MiTF), почечно-медулярная карцинома, ПКР с дефицитом фумаратгидратазы, карцинома собирательного протока, неклассифицированные ПКР и ПКР с саркоматоидной и рабдоидной дедифференцировкой [5, 6]. Несмотря на тот факт, что ПКР превалирует среди всех форм онкологической патологии почек, показана возможность сочетания различных типов рака в одной почке, например сочетание хромофобного ПКР и сПКР [7].

Согласно обновленной версии классификации опухолей мочевыводящих путей и мужских половых органов ВОЗ от 2022 г. (5-я редакция), выделяют следующие группировки опухоли почек: светлоклеточные опухоли почек, папиллярные опухоли почек, онкоцитарные и хромофобные опухоли почек, опухоли собирательных протоков и две новые категории – другие опухоли почек и молекулярно определенные карциномы почек. Необходимо отметить, что выделение молекулярных подтипов рака почки происходило очень медленно и значительно позднее по сравнению с генетическими подтипами опухолей иных локализаций – гемобластозов, рака молочной железы, колоректального рака. Впервые в 2006 г. был выделен первый вариант рака почки с типичной генетической аномалией – ассоциированный с семейной MiTF транслокацией Xp11, и только через 10 лет в 4-й редакции классификации ВОЗ (2016) был добавлен сукцинат-дегидрогеназадефицитный рак. Список вариантов опухолей почек с доказанными значимыми клинко-молекулярными особенностями в классификации ВОЗ 2022 г. расширился и представлен почечно-клеточным раком с перестройкой TFE3 (ранее называвшийся MiTF family Xp11), с перестройкой TFEB, с мутацией ELOC (TCEB1), фумарат-гидратазадефицитным раком, сукцинат-дегидрогеназадефицитным раком, карциномой с реаранжировкой ALK и SMARCB1-дефицитным медулярным раком [8]. Данная динамика свидетельствует об актуальности молекулярно-генетических исследований в сфере почечно-клеточных карцином для разработки персонализированных программ лечения пациентов. В качестве диагностического критерия верификации различных гистологических типов ПКР предлагается иммуногистохимическое исследование опухоли с использованием следующих маркеров: CK7, CD10, DOG1, циклина D1, CD117 и виментина, а также PAX8, CA9, AMACR, KRT7 [9].

сПКР часто выявляется на поздних стадиях заболевания с наличием отдаленных метастазов (в 30–35 % случаев), показано, что 5-летняя выживаемость

у больных с локализованными формами ПКР достигает 70 % после радикальной или частичной нефрэктомии, а при III и IV стадиях – 50 и 10 % соответственно, что требует выявления механизмов, ведущих к инициации опухолевой трансформации, молекулярных маркеров, способных предсказывать эффективность стратегий лечения и перехода к персонализированной тактике лечения больных ПКР [10].

В данной статье будут рассмотрены современные исследования, касающиеся биологических особенностей сПКР, молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза и стратегии лечения на основе современных диагностических технологий, и причины, лежащие в основе низкой эффективности антиангиогенной терапии и ингибиторов основных точек иммунитета (Immune Checkpoint Inhibitor, ICI).

Биологические особенности сПКР

сПКР происходит из эпителия проксимальной части извитых канальцев почек, макроскопически на разрезе имеет золотисто-желтый цвет, чаще локализуется в корковом веществе почки, а микроскопически – характеризуется плотной архитектурой клеток с прозрачной или эозинофильной зернистой цитоплазмой, округлым ядром с разной степенью ядерной атипии, обильной сосудистой сетью. Для сПКР характерно наличие мутаций генов, вовлеченных в сигнальный путь гипоксии, что способствует изменению метаболизма клеток, активации ангиогенеза, формированию гетерогенности опухолевых клеток. Следует помнить, что очень близок по морфологии к сПКР другой тип ПКР – светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак (спПКР), который имеет общие морфологические черты с папиллярной почечно-клеточной карциномой, что требует от морфологов выработки строгих диагностических критериев верификации типа опухолей почек [11].

сПКР в большинстве случаев выявляется среди мужчин пожилого и старческого возраста без наличия наследственных причин за исключением 2–4 % случаев как проявление болезни Гиппеля–Линдау (аутосомно-доминантная генная патология, приводящая к развитию полиморфных опухолей, например ангиомы сетчатки). Среди геномных этиологических факторов ПКР существенная роль отводится инактивации гена *VHL*, *BAP-1*, *PBRM1*, *SETD2* и *PIK3CA* при сПКР. При пПКР выявляют мутации в гене *MET*, а при саркоматодных ПКР – мутации в генах *TP53* и *NF2* [12].

Геномный анализ метастатического сПКР выявил генетические поломки в большом списке генов, но с разной частотой: наличие мутирования генов *VHL* в 73,9 %, *PBRM1* – в 42,4 %, *SETD2* – в 25,3 %, *CDKN2A* – в 20,0 %, *BAP1* – в 16,4 %, *CDKN2B* – в 16,0 %, *KDM5C* – в 14,5 %, *TP53* – в 12,9 %, *PTEN* – в 11,7 % и *TERT* – в 9,2 % случа-

ев. Более того, наличие мутаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B*, *TP53*, *PTEN*, *NF2*, *PIK3CA* и *MTAP* ассоциируется с худшим прогнозом, а мутации гена *PBRM1* связаны с лучшей общей выживаемостью [13, 14].

Среди генетических дефектов ПКР следует выделить наиболее часто встречающуюся инактивацию гена *VHL*, что способствует приросту уровня белков фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), преимущественно HIF2 α . С учетом особенности кислородного гомеостаза в ткани почки гипоксия тканей способствует активации HIF, ангиогенезу, пролиферации, метаболическому перепрограммированию и формированию устойчивости клеток опухоли к лекарственным препаратам. Этот факт стал основанием для разработки терапевтической стратегии лечения рака почек с воздействием на передачу сигнала pVHL-HIF, например специфичный к HIF2 α антагонист – белутифан [15].

На данный момент показано, что в большинстве случаев сПКР характеризуется биаллельной потерей гена *VHL* (у 90 % больных выявляется потеря короткого плеча хромосомы 3), мутацией гена *VHL* (точечные мутации выявляются у 60–70 % больных) и/или гиперметилированием промотора гена *VHL* (у 5–10 % больных). В то же время имеются формы сПКР, у которых сохранены 2 аллеля гена *VHL* дикого типа (wtVHL). Белок VHL (pVHL) входит в состав E3-убиквитинлигазы, необходимой для ферментативной деградации HIF- α . При отсутствии pVHL в клетках сПКР HIF- α стабилизируется и транслоцируется в ядро в комплексе с HIF- β , что приводит к сверхэкспрессии генов-мишеней HIF. Многие из этих генов участвуют в метастатических процессах и таких, как дедифференцировка клеток, выработка фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), миграция клеток [16]. Показано, что отсутствие мутаций гена *VHL* при сПКР ассоциируется с низкой выживаемостью, но при этом с высоким ответом на иммунотерапию [17].

Особенностью сПКР является высокая гетерогенность клеток по данным анализа гистологии, протеома (совокупности белков организма, которые производятся клеткой, тканью или организмом в определенный период времени) и метаболома (совокупность всех метаболитов, являющихся продуктами обмена веществ в клетках, тканях и организме в целом), которая достигает 90 %, и в 50 % случаев это связано с гетерогенностью иммунных сигнатур. Часто выявляются мутации гена-супрессора *BAP1* (BRCA1-ассоциированный белок 1), ответственного за контроль клеточного цикла, пролиферацию, регуляцию программируемой гибели (апоптоз, ферроптоз) [18]. Секвенирование на уровне одной клетки позволило выделить пул клеток с высоким пролиферативным потенциалом, экспрессирующих гены *CEP55*, *HIST1H4C*, *TUBA1B* и *H2AFZ*, это рассматривается как неблагоприятный фактор выживаемости

[19]. Однако гетерогенность клеточной популяции сПКР диктует необходимость оценивать в составе каждой конкретной почечно-клеточной карциномы клеточные пулы с иными молекулярными характеристиками, которые обуславливают, например, более низкий пролиферативный потенциал и, как следствие, низкую эффективность либо резистентность к химиотерапии.

Значимая роль в выживаемости опухолевых клеток сПКР принадлежит генам *ADME*, ответственным за адсорбцию, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств из клеток. Показано наличие сопряженности инфильтрации иммунными клетками опухоли и ответом на химиотерапию с *ADME* [20].

Существенное влияние на клеточный цикл оказывают длинные некодируемые РНК (lncRNA), ассоциированные с драйверами рака при сПКР, в частности *SNHG3* (Small Nucleolar RNA Host Gen 3 – вовлечен в пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток), что может стать новой мишенью для терапевтических стратегий [21].

Профиль экспрессии на клетках семейства сигнальных молекул активации лимфоцитов (SLAMF), особенно SLAMF1, 4, 7 и 8, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор и предиктор низкого ответа на иммунотерапию [22].

ARPC1B (связанный с актином белок 2/3 комплексной субъединицы 1B) кодирует одну из 7 субъединиц белкового комплекса Arp2/3, участвующего в формировании сетей актина в цитоплазме клеток, то есть обеспечении миграции клеток. Экспрессия *ARPC1B* ассоциируется с риском развития сПКР, иммунным микроокружением и лекарственной чувствительностью опухолевых клеток. Нокдаун по *ARPC1B* снижает пролиферацию клеток сПКР *in vitro* и индуцирует апоптоз клеток через ось BAX-Bcl-2/c-caspase3/c-PARP. Таким образом, данный ген может рассматриваться как прогностический биомаркер и таргетная мишень для разработки новой стратегии лечения [23].

Для прогноза выживаемости при сПКР используют профилирование микроРНК, в частности ассоциированные с теломерами (TERT, DKC1, CTC1 и RTEL1), которые также рассматриваются как мишень терапии опухолей [24]. Среди критериев предсказания эффективности терапии при ПКР следует обратить внимание на микроРНК – повышенная экспрессия miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-106b, miR-210 и miR-342 и сниженная экспрессия miR-30e ассоциируются с неблагоприятным исходом [25].

Новые тенденции научных исследований, включающие достижения клеточной биологии, геномики, транскриптомики, метаболомики и машинного обучения, позволяют верифицировать гетерогенность сПКР не только по морфологическим признакам, но и по этим показателям как в общей массе образцов опухоли, так и при ее дезинтеграции

на отдельные клетки. В частности, это позволяет по-новому взглянуть на микроокружение опухоли и роль клеточных компонентов кровеносной системы, стромы и иммунных клеток в восприимчивости к таргетной терапии, включая ингибиторы тирозинкиназ и ICI. Ведутся исследования по моделированию прогностических методик на основе данных рентгенологического и транскриптомного анализа сПКР, позволяющих также выделять разные кластеры с особенностями активации иммунной системы и метаболомных изменений в опухоли, что существенно влияет на выживаемость [26].

Актуальным остается поиск опухолевой стволовой клетки с целью разработки таргетной терапии, например, по отбору опухолевых клеток с использованием моноклональных антител к CD105 (эндоглин, мембранный гликопротеин 1 типа и часть комплекса рецепторов TGF- β) и CD44 (интегрин межклеточного взаимодействия, клеточной адгезии и миграции, рецептор гиалуриновой кислоты) и их роли в инициации развития опухоли в хозяине-реципиенте [27] либо по геномному профилированию [28].

Молекулярное профилирование сПКР и нецветлоклеточного ПКР показало, что для сПКР характерна активация ангиогенеза, а для нецветлоклеточного ПКР – активация клеточного цикла, окисления жирных кислот/MAPK, синтеза жирных кислот/пентозофосфатного пути [29].

Внутриопухолевая гетерогенность является неотъемлемой чертой большинства опухолей. Для больных сПКР с агрессивным течением показана наименьшая гетерогенность опухоли и худшая выживаемость, при этом, видимо, наряду с идентификацией доминирующего опухолевого клона имеет значение и «минорная» линия в составе карциномы [30].

Молекулярно-клеточные механизмы в патогенезе, прогрессировании и метастазировании сПКР

Функциональная и метаболическая активность клеток регулируется различными сигнальными путями, которые передают по нисходящей сигнал от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра, что позволяет контролировать транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и миграцию, клеточную гибель.

Ядерный фактор каппа В (NF- κ B) регулирует различные клеточные функции, включая иммунный ответ, пролиферацию, рост и апоптоз клеток. Врожденный иммунный ответ, вызванный микробами или повреждением клеток, инициирует мгновенную и оперативную активацию NF- κ B и продукцию иммуноцитами провоспалительных цитокинов, а при клеточном стрессе активация NF- κ B может усиливать экспрессию антиапоптотических генов, способствуя выживанию клеток [31]. Соответственно, отсутствие контроля над

внутриклеточным каскадом NF- κ B способствует развитию рака.

В опухоли NF- κ B способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток, запускает экспрессию SNAIL, TWIST1, SLUG, MMP-9 и CXCL12, которые усиливают миграцию клеток опухоли и приводят к эпителиально-мезенхимальному переходу, а стимулирование продукции VEGF, IL-1, IL-6 – способствует «ускользанию» опухолевых клеток от иммунного надзора. Сигнальный путь Hippo-YAP/TAZ также вовлечен в патогенез рака почки. Инактивация основных сигнальных систем Hippo (например, LATS-киназ) приводит к ядерной транслокации YAP/TAZ и инициации опухолевого процесса, а утрата экспрессии киназы LATS1/2 и активация YAP/TAZ сопряжены с низкой выживаемостью при ПКР [32]. В канцерогенезе существенная роль отводится и семейству генов развития *PAX* [33]. Значимую роль в прогрессировании, в частности в метастазировании опухолевых клеток, играют процессы клеточной гибели. Митохондриальная дисфункция и некротический апоптоз играют ключевую роль в терапевтических стратегиях при многих заболеваниях, в том числе и при сПКР. Z. Wang et al. [34] показали, что при сПКР повышена экспрессия агониста клеточной смерти, взаимодействующего с доменом BH3 (BID), который вовлечен в процесс метастазирования.

Инициация репликации ДНК критически зависит от активации DBF4-зависимой протеинкиназы (DDK). Показано, что ингибирование DDK индуцирует гибель опухолевых клеток без ущерба для жизнеспособности нетрансформированных клеток, что подчеркивает его значительную ценность в стратегиях лечения рака. DBF4 вовлечен в регуляцию клеточного цикла (G_1/S). L. Chen et al. [35] показали, что сверхэкспрессия DBF4 в тканях сПКР по сравнению со здоровой тканью является неблагоприятным фактором для 5-летней выживаемости больных. Нокдаун по DBF4 в клетках сПКР не только подавлял пролиферацию и миграцию *in vitro*, но также значительно ингибирует рост опухоли у мышей с ксенотрансплантатом через задержку клеток в фазе G_1/G_0 клеточного цикла, что опосредовано ингибированием фосфорилирования MCM2 и экспрессии циклина D1 и CDK4.

В качестве таргетной точки для лечения опухолей при сПКР стали рассматривать семейство АРОВЕС (семейство белков, участвующих в редактировании мРНК), вовлеченное в процесс транскрипции, а нарушение регуляции семейства АРОВЕС может индуцировать канцерогенез, в том числе и ПКР [36].

Современные стратегии лечения сПКР

сПКР – самый распространенный гистологический подтип рака почки, характеризующийся склонностью к метастазированию, рецидивированию и устойчивостью к лучевой и химиотерапии,

что требует совершенствования используемых схем лечения и разработки новых подходов к терапии. Резекция опухоли остается основным способом лечения локализованного сПКР, а при метастатическом сПКР рекомендована циторедуктивная нефрэктомия. Однако сравнение циторедуктивной терапии в сочетании с сунитинибом (ингибитор тирозинкиназ) с лечением только сунитинибом показало, что по эффективности они сопоставимы, что ставит под сомнение целесообразность использования циторедуктивной нефрэктомии. Хотя терапевтический эффект циторедуктивной нефрэктомии очевиден, т.к. способствует выживаемости пациентов с гигантской первичной опухолью и малым количеством метастазов, и при удалении первичного очага опухоли резко снижается влияние цитокинов и белков микроокружения опухоли на иммунную систему, что имеет важное значение для качества жизни [37–39].

Д.В. Семенов и соавт. [40] отметили, что циторедуктивная нефрэктомия ассоциирована с увеличением общей выживаемости больных метастатическим сПКР по сравнению с сохранением первичной опухоли. Другим вариантом лечения сПКР является абляция (радиочастотная, микроволновая и криоабляция). Лучшим способом абляции опухоли, размером менее 4 см, является микроволновая и радиочастотная абляция.

Интерферон- α , IL-2 включены в цитокинотерапию метастатического сПКР, но нежелательные эффекты и низкая целенаправленность цитокинотерапии способствуют снижению использования такой тактики лечения опухолей. В качестве анти-VEGF терапии используют ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб и тивозаниб). Ингибиторами mTOR (mammalian mechanistic target of rapamycin – регулятор клеточного метаболизма, роста и выживания) являются темсиролимус и эверолимус (ингибиторы протеинкиназ), оба нацелены на комплекс mTOR1. Отмечено, что сочетание обоих ингибиторов увеличивает среднюю общую выживаемость при метастатическом сПКР. Недостатком терапии ингибиторами VEGF и mTOR является развитие лекарственной устойчивости в течение 6–11 мес от начала лечения, а гетерогенность опухоли служит причиной низкой чувствительности к такой терапии [41].

В последние десятилетия тактика лечения сПКР претерпела ряд изменений, включая внедрение молекулярно-таргетной терапии, ингибиторов ICI и их комбинации, что составляет первую линию комплексной терапии [40]. При лечении карциномы почки применяются следующие комбинации: пембролизумаб (ингибитор белка программной гибели клеток, PD-1) и акситиниб (ингибитор тирозинкиназы разных рецепторов, включая рецепторы к VEGF); авелумаб (блокатор лиганда к PD-1, PD-L1) и акситиниб; ниволумаб (блокатор

взаимодействия между PD-1 и PD-L1/PD-L2) и кабозантиниб (ингибитор рецепторов тирозинкиназ, включая c-MET, VEGF, GAS6(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 и TIE-2); ленватиниб (ингибитор рецепторов тирозинкиназ, включая VEGF, VEGFR1/FLT1, VEGFR2/KDR, VEGFR3/FLT4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFR α , KIT, RET) и пембролизумаб; ниволумаб и ипилимумаб (регулятор активации Т-лимфоцитов через блокирование CTLA-4, препарат из группы ингибиторов ICI); монотерапия кабозантинибом и монотерапия пазопанибом (ингибитор тирозинкиназ, включая VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, KIT), которые показывают увеличение общей выживаемости до 28–41 мес, тенденцию к улучшению качества жизни, но при этих методах лечения высок риск осложнений [41].

Проведена оценка ответа у больных сПКР на таргетную терапию по данным 10 рандомизированных и 10 нерандомизированных исследований ($n=7765$ и $n=572$ соответственно). Хороший ответ на терапию ниволумабом выявлен в 9–25 %, на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба – в 42 %, на сочетание ниволумаба и кабозантиниба – в 55,7 %, на комбинацию ниволумаба и тивозаниба (селективный ингибитор тирозиновых рецепторов VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) – в 56 % [42]. Помимо генов-супрессоров *VHL* и *PBRM1*, таргетная терапия может быть нацелена и на подавление стабильной экспрессии HIF α -1 α /2 α , микроРНК-210 и -155, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ядерного фактора, связанного с эритроидом 2, фактора 2 (Nrf2) и тимидинфосфорилазы, то есть на факторы, вовлеченные в ангиогенез, метастазирование, лекарственную устойчивость и уклонение от иммунного надзора.

Селеносодержащие молекулы (селен-L-метионин, метилселеноцистеин) нормализуют сосудистую сеть опухоли, улучшая доставку и распределение лекарственных препаратов в опухоли, что повышает эффективность цитостатиков и моноклональных антител [43, 44].

Перспективным направлением поиска новых точек воздействия на опухолевые клетки стало изучение роли модификации метилирования. Так, геномный анализ 57 генов, связанных с метилированием, при сПКР выявил ключевые прогностические маркеры, такие как метилирование N6-метиладенозина (m6A), 5-метилцитозина (m5C), N1-метиладенозина (m1A) и 7-метилгуанозина (m7G), которые могут стать эффективными в оценке выживаемости, иммунной инфильтрации и ответе на иммунотерапию [45].

Среди перспективных поисковых исследований, направленных на повышение противоопухолевой терапии, можно рассматривать: поиск точек воздействия на опухолевую стволовую клетку (например, антитела к CD24, интегрину бета-1, промеллину-1);

стратегию «усиление внутренней иммунной системы», например воздействие на CD73; CAR-T терапию; разработку антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков ВНЗ и др. [46, 47].

Митохондриальный белок внутренней мембраны (митофилин или *Mic60*; *IMMT*) – компонент комплекса митохондриального сайта контакта и системы организации крист (*MICOS*), вовлечен в формирование внутренней митохондриальной мембраны, его подавление ведет к нарушению целостности митохондрий и, как следствие, к утрате клетками энергии, к окислительному повреждению, задержке роста, что позволяет рассматривать его как очередную таргетную мишень, в том числе и при сПКР. Низкая экспрессия *IMMT* является маркером плохого прогноза, низкой иммуногенности опухоли. На основании фармако-генетического поиска показано, что лестауртиниб (ингибитор *FLT3*, *JAK2*, *TrkA*, *TrkB*, *TrkC*) может стать препаратом для усиления экспрессии *IMMT* и быть новой таргетной мишенью в терапии сПКР [48].

Опухоль-ассоциированные макрофаги существенно важны для выживания опухолевых клеток, в частности *M0*, т.к. способны индуцировать иммуносупрессию и могут стать новой мишенью для разработки стратегии лечения сПКР [49]. Опухоль-ассоциированные макрофаги тесно связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сПКР. Сверхэкспрессия гена *FCER1G* (участвует в регуляции иммунного ответа, в патогенезе опухолей и прогностический критерий чувствительности к иммунотерапии) тканью опухоли ассоциируется с подавлением Т-лимфоцитов, а сверхэкспрессия гена *FCER1G* или маркера макрофагов *CD68* в ткани опухоли коррелирует с низкой общей выживаемостью и отсутствием прогрессирования заболевания, а при сверхэкспрессии этих маркеров выявляется наихудший прогноз [50].

Причины низкой эффективности терапии ПКР

Среди механизмов резистентности опухолевых клеток при ПКР, в том числе и сПКР, выделяют: нарушение механизмов гипоксии, активацию путей *PI3K/AKT/mTOR* и повышенную экспрессию альтернативных проангиогенных факторов, а также связывание ингибиторов тирозинкиназы в лизосомах [51]. Накапливаются данные о снижении или же отсутствии эффекта от биологической терапии при ПКР. Так, при оценке эффективности и безопасности кабозантиниба (40 мг/сут) и ниволумаба (240 мг 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз в 4 нед) по данным II фазы исследований у 47 пациентов с ПКР, длительностью наблюдения в среднем 13 мес, показано, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,5 мес, а медиана общей выживаемости – 28 мес. Отмена терапии из-за токсичности была менее чем в 20 % случаев [52]. Белзутифан, ингибитор альфа-

фактора 2, индуцируемый гипоксией, одобрен для лечения пациентов с болезнью Гиппеля–Линдау и совсем недавно – для лечения sporadического метастатического сПКР на основании результатов исследования LITESPARK-005. Ретроспективный анализ эффективности терапии белзутифаном (22 пациента, ранее получавших ICI и ингибиторы тирозинкиназы *VEGFR* без эффекта) показал, что выживаемость без прогрессирования составила 8,5 мес, показатель объективного ответа – 36,4 %, медиана общей выживаемости – 14 мес, 3 пациента прекратили принимать препарат [53]. Ленватиниб в сочетании с пембролизумабом при распространенном ПКР, по данным III фазы исследований CLEAR, увеличили выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с сунитинибом [54].

Ангиогенез является важным признаком сПКР и тесно связан с прогрессированием и плохими результатами лечения. Накапливаются данные, что после антиангиогенной терапии отмечается прогрессирование опухоли, что может быть следствием стимуляции ангиогенеза непосредственно опухолевыми клетками, а это ведет к развитию сосудистой (васкулогенной) мимикрии и прогрессированию сПКР [55]. Так, относительно наиболее часто назначаемого при метастатическом сПКР препарата сунитинаба, при котором получены хорошие результаты лечения, отмечено возрастание осложнений, что ставит вопрос о его целесообразности для терапии ПКР. Кроме этого, H. Wang et al. [56] выявлено, что на эффективность терапии сунитинабом влияет наличие экспрессии на опухолевых клетках *PDZK* (белок, участвующий в регуляции способности почечных канальцев к реабсорбции), в качестве способа преодоления этого факта предлагается комбинация сунитиниба и антагониста *miR-15b*, то есть ось *miR-15b/PDZK1/PDGFR-β* может стать как основой для новой таргетной терапии, так и служить предиктором эффективности лечения сунитинибом.

Применение анти-VEGF препаратов в комбинации с ICI в качестве стандартной терапии первой линии при распространенном сПКР дает многообещающие результаты, однако при этом часто наблюдается значительная токсичность. В то же время накапливаются данные об эффективности монотерапии ингибиторами тирозинкиназы к *VEGFR*, что может способствовать снижению нежелательных эффектов при комбинированной терапии и выявить иные точки воздействия на опухолевые клетки. Высокая экспрессия рецепторов к андрогенам ассоциируется с лучшим прогнозом и выживаемостью и может быть перспективной стратегия влияния на ангиогенез и экспрессию рецепторов к половым гормонам [57].

Q.I. Lv et al. [58] показано, что циркулярные РНК (*circRNA*) вовлечены в химиорезистентность опухолей, а *circME1* способствует формированию резистентности к сунитинибу при сПКР. С другой

стороны, circRNA способны, как «губки», связывать микроРНК (miRNA), тем самым снижая их нацеливание на мРНК, и повышать устойчивость к действию анти-PD-1. Ответ на сунитиниб лучше у пациентов с наличием экспрессии circAGAP1 (снижаются клоногенез, пролиферация и миграция клеток), что связано с подавлением экспрессии miR-149-5p, miR-455-5p и miR-15a-5p, но в случае сверхэкспрессии miR-149-5p, miR-455-5p и miR-15a-5p происходит подавление эффекта сунитиниба. Этот подход можно использовать как прогностический фактор чувствительности опухоли к данному препарату и возможность разработки таргетных препаратов к этой молекуле. Так, J. Brugarolas et al. [59] во II фазе клинического исследования выявлены причины низкой эффективности таргетной терапии, направленной на HIF2a (ARO-HIF2-селективный препарат на основе siRNA), которые связаны с низким встраиванием (менее 10 %) в клетки siRNA и высокой частотой побочных эффектов.

Одной из молекулярных основ терапии ПКР является терапия, основанная на подавлении ICI, но надежды на ее высокую эффективность оказались иллюзорными. Только часть пациентов с ПКР дали хороший результат в ответ на такую терапию, что побуждает искать причины столь низкого ответа на лечение. Эффективность биологической терапии во многом зависит от иммунного микроокружения опухоли [60].

На основании анализа соматических мутаций, экспрессии мРНК и выживаемости по различным базам данных делается вывод о том, что гены, связанные с IL-3 сигнальными путями, являются независимыми предикторами эффективности иммунотерапии, чем выше экспрессия, тем лучше ответ. Этот факт можно использовать как предиктор ответа на иммунотерапию и как новый путь воздействия на опухоль [61]. В другом исследовании выявлена роль янус-киназы/сигнальной трансдукции и активатора транскрипции (JAK/STAT) в исходе заболевания и прогнозе эффективности иммунотерапии. Показаны высокая экспрессия JAK3/STAT4 в опухоли по сравнению с нормальной тканью и корреляция со стадией T, худшим прогнозом и низкой эффективностью иммунотерапии, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных с ПКР [62].

Среди предикторов ответа на терапию ICI при ПКР рассматривают наличие экспрессии PD-L1 и PD-L2, наличие мутаций в опухоли и профили генов, связанных с иммунитетом. В работе показано, что низкие значения лимфоцитов (меньше 1 300 клеток/мкл) и высокий показатель соотношения нейтрофилы/лимфоциты (более 3) ассоциируются со снижением общей выживаемости пациентов с метастатическим вариантом ПКР, а возрастание количества лимфоцитов через 1 мес лечения ниволумабом ассоциировалось с увеличением выживаемости без прогрессирования заболевания [63].

Иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, могут способствовать росту опухоли через индукцию провоспалительного фона и иммуносупрессию. Пироптоз является формой программируемой клеточной гибели, опосредуемой различными стимулами, инициирующими формирование инфламмосом [64]. На основании анализа генов, ассоциированных с пироптозом, выделены 2 типа кластеров: 1-й кластер связан с активацией ангиогенеза, 2-й кластер – с накоплением иммуносупрессорных клеток, что подтверждалось и ответом на терапию антиангиогенными препаратами или анти-PD-1 [65]. Гены-маркеры, ассоциированные с фибробластами опухоли (*CERCAM*, *TMEM132A*, *TIMP1*, *P4HA3*, *FKBP10* и *CEBPB*), являются предикторами выживаемости и эффективности иммунотерапии, что следует использовать как обоснование нецелесообразности назначения ингибиторов ICI при повышенных уровнях этих маркеров [66]. О значимости регуляторного фактора интерферона (IRF1-9) при сПКР можно судить по работе, в которой зависимость эффективности ингибиторами ICI (анти-PD-1/CTLA-4) связана со снижением экспрессии этих молекул, что может быть использовано как прогностический критерий эффективности иммунотерапии [67].

Примером провала надежд на новый препарат с анти-ICI действием служит исследование M.T. Campbell et al. [68], в котором даратумумаб, моноклональное антитело к CD38, гликопротеину, экспрессируемому всеми иммунными клетками и проявляющему свой эффект через антителозависимую цитотоксичность, при резистентном к лечению метастатическом ПКР не выявил терапевтической эффективности.

Y. Xu et al. [69] предлагают в качестве предиктора чувствительности к иммунотерапии при сПКР, папиллярном ПКР и хромофобном ПКР рассматривать паноптоз (разновидность программируемой клеточной гибели, включающей пироптоз, апоптоз, некроптоз) [69]. Подавление активности PYCARD (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – апоптоз-ассоциированный спек-подобный белок, содержащий CARD) – цитозольный адаптерный белок, вовлеченный в апоптоз с участием каспазы-8 и пироптоз, а также в сборке с инфламмасом, способствует снижению пролиферации и миграции клеток сПКР и может стать новой мишенью для таргетной терапии.

Наличие мутаций в *PBRM1*, гене комплекса PBAF, при сПКР рассматривается как прогностический биомаркер ответа на анти-PD-1 – чем меньше мутаций, тем хуже ответ на иммунотерапию и худшая выживаемость пациентов [70].

Появляющиеся данные свидетельствуют об онкогенной роли лептина в модулировании прогрессирования рака в дополнение к его первоначальным функциям (регуляция энергетического обмена и массы тела). На основании клиниче-

ских и транскриптомных данных 603 больных ПКР показана сопряженность уровня лептина с неблагоприятным исходом, что обусловлено стимулирующим эффектом лептина на миграцию опухолевых клеток, то есть на метастазирование. Кроме этого, отмечена активация сигнального пути полярности плоских клеток (PCP)/JNK и генов данной оси (*CTHRC1*, *FZD2*, *FZD10*, *ROR2*, *WNT2*, *WNT4*, *WNT10B*, *WNT5A*, *WNT5B* и *WNT7B*) при высоких уровнях лептина при ПКР [71].

При сПКР одним из прогностических маркеров исхода заболевания и терапии может считаться CD44, т.к. он участвует в прогрессировании заболевания и метастазировании. Показано, что экспрессия CD44 ассоциирована со степенью злокачественности опухоли, что является неблагоприятным фактором [72].

сПКР подвержен ферроптозу, а усиление ферроптоза в комбинации с активацией иммунной системы могут синергически усиливать друг друга в уничтожении опухолевых клеток. Снижение содержания NCOA4 (коактиватор ядерного рецептора 4, ключевой регулятор ферритинофагии) может устранить накопление железа и, таким образом, ослабить ферроптоз. Показано, что в клетках сПКР снижена экспрессия NCOA4 по сравнению со здоровой тканью, что ассоциируется с высокой степенью злокачественности и продвинутой стадией TNM, уменьшением общей выживаемости, сниженной инфильтрацией опухоли CD8+ клетками [73].

RHYN – ген, кодирующий ситнез фитаноил-коэнзим А-гидроксилазы (фермент, участвующий в метаболизме фитановой кислоты, – липид). При сПКР снижен уровень экспрессии гена *RHYN* – чем выше его экспрессия, тем дольше выживаемость [74].

Эзрин (цитовиллин, или вилин-2, белок, кодируемый геном *EZR*) – цитоплазматический периферический белок семейства белков внеклеточного матрикса, опосредует связь цитоплазматической мембраны с цитоскелетом, вовлечен в адгезию, миграцию и организацию структуры клеточной поверхности. При сПКР уровень эзрин ассоциирован с общей выживаемостью – чем ниже уровень эзрина, тем больше медиана общей выживаемости [75]. Объем опухолевой массы сПКР сам по себе является независимым предиктором худшего прогноза [76].

CASZ1 – ген, кодирующий белок, называемый фактором транскрипции с цинковым пальцем, уча-

ствует в контроле биологических процессов (формирование и созревание органов, ген-супрессор). При сПКР снижена экспрессия *CASZ1*, что ассоциировано с неблагоприятными патологическими характеристиками и прогнозом. У лиц с высокой экспрессией гена *CASZ1* выше инфильтрация опухоли иммунными клетками и иммунными контрольными точками, что способствует терапии ICI, а при низкой экспрессии – выше чувствительность к анти-VEGF (сунитиниб и акситиниб) препаратам [77].

Инверсин – белок, продукт гена, который участвует в развитии нефронофтиза (аутосомно-рецессивная медулярная кистозная болезнь почек), который обеспечивает стабильность ресничек эпителиальных клеток почек. Экспрессия инверсина снижена в опухолевой ткани сПКР по сравнению с нормальной тканью почки, ассоциирована с общей выживаемостью и выживаемостью при конкретном заболевании, а также с более коротким интервалом без прогрессирования [78].

ABCG1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер G1) – ген, производящий белки семейства АТФ-связывающих кассет (ABC-транспортеров), способствует подавлению воспаления и играет существенную роль в резистентности микроорганизмов и опухолевых клеток к действию лекарственных средств. При сПКР повышен уровень экспрессии *ABCG1*, и он коррелирует со стадией заболевания. Снижение экспрессии *ABCG1* способствовало подавлению пролиферации, миграции и инвазии, усилению апоптоза [79].

Заключение

Анализ геномного, транскриптомного, метаболического ландшафта и микроокружения при ПКР дает возможность выявлять новые таргетные молекулы, критичные для жизнедеятельности опухолевых клеток. Важен не только поиск новых молекул для таргетной терапии, но и оценка эффективности их применения при конкретных формах ПКР, с учетом оценки клеточных клонов почечных карцином. Ретроспективный анализ результатов применения биологических способов лечения при ПКР позволяет выявить предикторы низкой эффективности, возможности сочетания различных лекарственных препаратов с нацеливанием на разные сигнальные пути в опухолевой клетке, а также снизить необходимость назначения такой терапии при заведомо низком ответе или его отсутствии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kase A.M., George D.J., Ramalingam S. Clear cell renal cell carcinoma: from biology to treatment. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 665. doi: 10.3390/cancers15030665.
2. 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 neoplasms 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.
3. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Каприн А.Д., Шахзадова А.О., Ананина О.А., Кононова Г.А., Пикалова Л.В., Грищенко М.Ю., Дени-

сов Е.В. Заболеваемость раком различных локализаций у молодых мужчин и женщин (20–44 года) в Сибирском федеральном округе. *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 24(2): 5–15. [Zhuikova L.D., Choyznzonov E.L., Kaprin A.D., Shakhzadova A.O., Ananina O.A., Kononova G.A., Pikalova L.V., Grishchenko M.Yu., Denisov E.V. Cancer incidence in young adults aged 20 to 44 years old in the Siberian Federal District. *Siberian Journal of Oncology*. 2025; 24(2): 5–15. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-5-15. EDN: BPVVBC.

4. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К., Артемьева А.С., Мерабишвили Э.Н. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета,

- одногодичная и пятилетняя летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология. 2021; 17(2): 182–94. [Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K., Artem'eva A.S., Merabishvili E.N. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Cancer Urology. 2021; 17(2): 182–94. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194. EDN: YWWJJW.
5. Bahadoram S., Davoodi M., Hassanzadeh S., Bahadoram M., Bahrahman M., Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol.* 2022; 39(3): 2022-vol3.
6. Msaouel P., Genovese G., Tannir N.M. Renal cell carcinoma of variant histology: biology and therapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023; 37(5): 977–92. doi: 10.1016/j.hoc.2023.04.019.
7. Sakr M., Badran M., Hassan S.A., Elsaqa M., Elwany M.A., Deeb N.M.F.E., Sharafeldien M. Detection of two synchronous histologically different renal cell carcinoma subtypes in the same kidney: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2024; 18(1): 250. doi: 10.1186/s13256-024-04527-x.
8. Alaghebandan R., Siadat F., Trpkov K. What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? *Pathologica.* 2022; 115(1): 8–22. doi: 10.32074/1591-951X-818.
9. Nezami B.G., MacLennan G.T. Clear cell renal cell carcinoma: a comprehensive review of its histopathology, genetics, and differential diagnosis. *Int J Surg Pathol.* 2025; 33(2): 265–80. doi: 10.1177/10668969241256111.
10. Deng J., Tu S., Li L., Li G., Zhang Y. Diagnostic, predictive and prognostic molecular biomarkers in clear cell renal cell carcinoma: A retrospective study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024; 7(6): e2116. doi: 10.1002/cnr.2.2116.
11. Rysz J., Franczyk B., Lawiński J., Gluba-Brzózka A. Characteristics of clear cell papillary renal cell carcinoma (ccpRCC). *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 151. doi: 10.3390/ijms23010151.
12. D'Avella C., Abbosh P., Pal S.K., Geynisman D.M. Mutations in renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2020; 38(10): 763–73. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.027.
13. Rizzo M., Pezzicoli G., Porta C., Povero M., Pradelli L., Sicari E., Barbiero V.S., Porta C. The genomic landscape of metastatic clear-cell renal cell carcinoma and its prognostic value: a comprehensive analysis of a large real-world clinico-genomic database. *ESMO Open.* 2025; 10(3): 104294. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.104294.
14. Liao C., Hu L., Zhang Q. Von Hippel-Lindau protein signalling in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2024; 21(11): 662–75. doi: 10.1038/s41585-024-00876-w.
15. Batavia A.A., Rutishauser D., Sobottka B., Schraml P., Beerewinkel N., Moch H. Biallelic ELOC-inactivated renal cell carcinoma: molecular features supporting classification as a distinct entity. *Mod Pathol.* 2023; 36(8): 100194. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100194.
16. Li Y., Lih T.M., Dhanasekaran S.M., Mannan R., Chen L., Cieslik M., Wu Y., Lu R.J., Clark D.J., Kotodziejczak I., Hong R., Chen S., Zhao Y., Chugh S., Caravan W., Naser Al Deen N., Hosseini N., Newton C.J., Krug K., Xu Y., Cho K.C., Hu Y., Zhang Y., Kumar-Sinha C., Ma W., Calinawan A., Wyczalkowski M.A., Wendl M.C., Wang Y., Guo S., Zhang C., Le A., Dagar A., Hopkins A., Cho H., Leprevost F.D.V., Jing X., Teo G.C., Liu W., Reimers M.A., Pachynski R., Lazar A.J., Chinnaiyan A.M., van Tine B.A., Zhang B., Rodland K.D., Getz G., Mani D.R., Wang P., Chen F., Hostetter G., Thitarajan M., Linehan W.M., Fenyö D., Jewell S.D., Omenn G.S., Mehra R., Wiznerowicz M., Robles A.I., Mesri M., Hiltke T., An E., Rodriguez H., Chan D.W., Ricketts C.J., Nesvizhskii A.I., Zhang H., Ding L.; Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Histopathologic and proteogenomic heterogeneity reveals features of clear cell renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer Cell.* 2023; 41(1): 139–63.e17. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.001.
17. Xu Z., Liu L., Jiang W., Qiu Y., Zhang B., Cheng J., Luo J., Guo J., Xu J. VHL missense mutation delineate aggressive clear cell renal cell carcinoma subtype with favorable immunotherapeutic response. *J Immunother Cancer.* 2024; 12(10): e009963. doi: 10.1136/jitc-2024-009963.
18. Ye B., Ji H., Zhu M., Wang A., Tang J., Liang Y., Zhang Q. Single-cell sequencing reveals novel proliferative cell type: a key player in renal cell carcinoma prognosis and therapeutic response. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1): 167. doi: 10.1007/s10238-024-01424-x.
19. Hu J., Wang S.G., Hou Y., Chen Z., Liu L., Li R., Li N., Zhou L., Yang Y., Wang L., Wang L., Yang X., Lei Y., Deng C., Li Y., Deng Z., Ding Y., Kuang Y., Yao Z., Xun Y., Li F., Li H., Hu J., Liu Z., Wang T., Hao Y., Jiao X., Guan W., Tao Z., Ren S., Chen K. Multi-omic profiling of clear cell renal cell carcinoma identifies metabolic reprogramming associated with disease progression. *Nat Genet.* 2024; 56(3): 442–57. doi: 10.1038/s41588-024-01662-5.
20. Zhang H., Huang W., Chen M., Liu Y., Yan B., Mou S., Jiang W., Mei H. Research on molecular characteristics of ADME-related genes in kidney renal clear cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 16834. doi: 10.1038/s41598-024-67516-6.
21. Pan J., Hu D., Huang X., Li J., Zhang S., Li J. Identification of a cancer driver gene-associated lncRNA signature for prognostic prediction and immune response evaluation in clear cell renal cell carcinoma. *Transl Cancer Res.* 2024; 13(7): 3418–36. doi: 10.21037/tcr-24-127.
22. Song N., Wang Z., Shi P., Cui K., Fan Y., Zeng L., Di W., Li J., Su W., Wang H. Comprehensive analysis of signaling lymphocyte activation molecule family as a prognostic biomarker and correlation with immune infiltration in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2024; 28(2): 354. doi: 10.3892/ol.2024.14487.
23. Wang H., Liu Z., Du Y., Cheng X., Gao S., Liang W., Zhu Q., Jiang Z., Gao Y., Shang P. High expression of ARPC1B promotes the proliferation and apoptosis of clear cell renal cell carcinoma cells, leading to a poor prognosis. *Mol Cell Probes.* 2025; 79: 102011. doi: 10.1016/j.mcp.2025.102011.
24. Yerukala Sathipati S., Jeong S., Sharma P., Mayer J., Sharma R., Ho S.Y., Hebbing S. Exploring prognostic implications of miRNA signatures and telomere maintenance genes in kidney cancer. *Mol Ther Oncol.* 2024; 32(4): 200874. doi: 10.1016/j.omton.2024.200874.
25. Pesta M., Travnicek I., Kulda V., Ostasov P., Windrichova J., Houfkova K., Knizkova T., Bendova B., Hes O., Hora M., Topolcan O., Polivka J. Prognostic Value of Tumor Tissue Up-regulated microRNAs in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). *In Vivo.* 2024; 38(4): 1799–805. doi: 10.21873/in vivo.1363.
26. Gao R., Pang J., Lin P., Wen R., Wen D., Liang Y., Ma Z., Liang L., He Y., Yang H. Identification of clear cell renal cell carcinoma subtypes by integrating radiomics and transcriptomics. *Heliyon.* 2024; 10(11): e31816. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31816.
27. Fiedorowicz M., Khan M.I., Strzemecki D., Orzel J., Welniak-Kamińska M., Sobiborowicz A., Wieteska M., Rogulski Z., Cheda L., Wargocka-Matuszewska W., Kilian K., Szczylak C., Czarnecka A.M. Renal carcinoma CD105-/CD44+ cells display stem-like properties in vitro and form aggressive tumors in vivo. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 5379. doi: 10.1038/s41598-020-62205-6.
28. Wang H., Xu H., Cheng Q., Liang C. Identification of a novel stem cell subtype for clear cell renal cell carcinoma based on stem cell gene profiling. *Front Oncol.* 2021; 11: 758989. doi: 10.3389/fonc.2021.758989.
29. Barata P., Gulati S., Elliott A., Hammers H.J., Burgess E., Gartrell B.A., Darabi S., Bilen M.A., Basu A., Geynisman D.M., Dawson N.A., Zibelman M.R., Zhang T., Wei S., Ryan C.J., Heath E.I., Poorman K.A., Nabhan C., McKay R.R. Renal cell carcinoma histologic subtypes exhibit distinct transcriptional profiles. *J Clin Invest.* 2024; 134(11): e178915. doi: 10.1172/JCI178915.
30. Manini C., López-Fernández E., Lawrie C.H., Laruelle A., Angulo J.C., López J.I. Clear cell renal cell carcinoma with aggressive behavior display low intratumor heterogeneity at the histological level. *Curr Urol Rep.* 2022; 23(6): 93–97. doi: 10.1007/s11934-022-01095-9.
31. Jayab N.A., Abed A., Talaat I.M., Hamoudi R. The molecular mechanism of NF- κ B dysregulation across different subtypes of renal cell carcinoma. *J Adv Res.* 2025; 72: 501–14. doi: 10.1016/j.jare.2024.07.030.
32. Mondal V., Higgins P.J., Samarakoon R. Emerging role of Hippo-YAP (Yes-associated protein)/TAZ (Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) pathway dysregulation in renal cell carcinoma progression. *Cancers (Basel).* 2024; 16(15): 2758. doi: 10.3390/cancers16152758.
33. Li L., Hossain S.M., Eccles M.R. The role of the PAX genes in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(12): 6730. doi: 10.3390/ijms25126730.
34. Wang Z., Zheng F., Wei S., Li S., Xiong S., Zhang L., Wan L., Xu S., Deng J., Liu X. Exploring necrosis-associated mitochondrial gene signatures: revealing their role in prognosis and immunotherapy of renal clear cell carcinoma. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1): 161. doi: 10.1007/s10238-024-01426-9.
35. Chen L., Wu L., Tang M., Cheng Y., Wang K., Zhang J., Deng W., Zhu L., Chen J. Clinical significance and pro-oncogenic function of DBF4 in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Urol.* 2025; 25(1): 8. doi: 10.1186/s12894-025-01694-x.
36. Huang G., Zhan X., Shen L., Lou L., Dai Y., Jiang A., Gao Y., Wang Y., Xie X., Zhang J. APOBEC family reshapes the immune microenvironment and therapy sensitivity in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1): 212. doi: 10.1007/s10238-024-01465-2.
37. Yang J., Wang K., Yang Z. Treatment strategies for clear cell renal cell carcinoma: past, present and future. *Front Oncol.* 2023; 13: 1133832. doi: 10.3389/fonc.2023.1133832.
38. Bueno A.N., Stein M.N., Runcie K. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma (RCC): progress, at last. *Transl Cancer Res.* 2024; 13(11): 6448–62. doi: 10.21037/tcr-23-2247.
39. Meng L., Collier K.A., Wang P., Li Z., Monk P., Mortazavi A., Hu Z., Spakowicz D., Zheng L., Yang Y. Emerging immunotherapy approaches for advanced clear cell renal cell carcinoma. *Cells.* 2023; 13(1): 34. doi: 10.3390/cells13010034.
40. Семенов Д.В., Орлова П.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Глузман М.И., Корнева Ю.С. Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология. 2023; 19(3): 31–44. [Semenov D.V., Orlova P.V., Shirokopa V.I., Kostitskiy S.V., Gluzman M.I., Korneva Y.S. Cytoreductive nephrectomy and its influence on the prognosis of patients with disseminated renal cell carcinoma, receiving treatment in a wide clinical practice. Oncourology. 2023; 19(3): 31–44.]

rad V.I., Kostritskiy S.V., Gluzman M.I., Korneva Yu.S. Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice. *Cancer Urology*. 2023; 19(3): 31–44. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44. EDN: CLKZHL.

41. Bigot P, Boissier R, Khene Z.E., Albiges L., Bernhard J.C., Correas J.M., De Vergie S., Doumerc N., Ferragu M., Ingels A., Margue G., Ouzaid I., Pettenati C., Rioux-Leclercq N., Sargos P., Waeckel T., Barthelemy P., Roupriet M. French AFU cancer committee guidelines-update 2024–2026: management of kidney cancer. *Fr J Urol*. 2024; 34(12): 102735. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102735.

42. Aldin A., Besiroglu B., Adams A., Monsef I., Piechotta V., Tomlinson E., Hornbach C., Dressen N., Goldkuhle M., Maisch P., Dahm P., Heidenreich A., Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 5(5): CD013798. doi: 10.1002/14651858.CD013798.pub2.

43. Farrukh M., Ali M.A., Naveed M., Habib R., Khan H., Kashif T., Zubair H., Saeed M., Butt S.K., Niaz R., Garg I., Fatima A., Aiman W. Efficacy and safety of checkpoint inhibitors in clear cell renal cell carcinoma: a systematic review of clinical trials. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023; 16(3): 170–85. doi: 10.56875/2589-0646.1027.

44. Rustum Y.M., Reis R., Rustum T.M. Druggable biomarkers altered in clear cell renal cell carcinoma: strategy for the development of mechanism-based combination therapy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 902. doi: 10.3390/ijms24020902.

45. He W., Cong Z., Niu C., Cheng F., Yi T., Yao Z., Zhang Y., Jiang X., Sun X., Niu Z., Fu Q. A prognostic signature based on genes associated with m6A/m5C/m1A/m7G modifications and its immunological characteristics in clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 18708. doi: 10.1038/s41598-024-69639-2.

46. Eremia I.A., Serban B., Popa M., Iancu A., Nica S., Cirstoiu C. Practical management of renal cell carcinoma: integrating current approaches with advances in bone metastasis treatment. *EFORT Open Rev*. 2024; 9(6): 488–502. doi: 10.1530/EOR-23-0178.

47. Kowalewski A., Borowczak J., Maniewski M., Gostomczyk K., Grzanka D., Szyjberg L. Targeting apoptosis in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2024; 175: 116805. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116805.

48. Chen C.C., Chu P.Y., Lin H.Y. Supervised learning and multi-omics integration reveals clinical significance of inner membrane mitochondrial protein (IMMT) in prognostic prediction, tumor immune microenvironment and precision medicine for kidney renal clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8807. doi: 10.3390/ijms24108807.

49. Xin S., Su J., Li R., Cao Q., Wang H., Wei Z., Wang C. Zhang C. Identification of a risk model for prognostic and therapeutic prediction in renal cell carcinoma based on infiltrating M0 cells. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 13390. doi: 10.1038/s41598-024-64207-0.

50. Dong K., Chen W., Pan X., Wang H., Sun Y., Qian C., Chen W., Wang C., Yang F., Cui X. FCER1G positively relates to macrophage infiltration in clear cell renal cell carcinoma and contributes to unfavorable prognosis by regulating tumor immunity. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 140. doi: 10.1186/s12885-022-09251-7.

51. Aweys H., Lewis D., Sheriff M., Rabbani R.D., Lapitan P., Sanchez E., Papadopoulos V., Ghose A., Boussios S. Renal Cell Cancer – Insights in Drug Resistance Mechanisms. *Anticancer Res*. 2023; 43(11): 4781–92. doi: 10.21873/anticancer.16675.

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

53. Wang E., Rupe E.S., Mukhida S.S., Johns A.C., Campbell M.T., Shah A.Y., Zurita A.J., Gao J., Goswami S., Jonasch E., Msaouel P., Tannir N.M., Hahn A.W. Belzutifan Efficacy and Tolerability in Patients with Sporadic Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2025; 11(1): 150–58. doi: 10.1016/j.euf.2024.09.007.

54. Grünwald V., McKay R.R., Buchler T., Eto M., Park S.H., Takagi T., Zanetta S., Keizman D., Suárez C., Négrier S., Lee J.L., Santini D., Bedke J., Staehler M., Kollmannsberger C., Choueiri T.K., Motzer R.J., Burgess J.E., Xie R., Okpara C.E., Powles T. Clinical outcomes by baseline metastases in patients with renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib: Post hoc analysis of the CLEAR trial. *Int J Cancer*. 2025; 156(7): 1326–35. doi: 10.1002/ijc.35288.

55. Gu Y., Huang Q., Wang Y., Wang H., Xiang Z., Xu Y., Wang X., Liu W., Wang A. The vasculogenic mimicry related signature predicts the prognosis and immunotherapy response in renal clear cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 420. doi: 10.1186/s12885-024-12107-x.

56. Wang H., Zhang L., Liu H., Yang Y., Lu W., Cao X., Yang X., Qin Q., Song R., Feng D., Wang S., Bai T., He J. PDZK1 confers sensitivity to sunitinib in clear cell renal cell carcinoma by suppressing the

PDGFR-β pathway. *Br J Cancer*. 2024; 131(2): 347–60. doi: 10.1038/s41416-024-02725-4.

57. Osorio L., Grazioso T.P., de Velasco G., Etzaniz O., Pérez-Gracia J.L., Pinto A., Durán I., Grande E., García P.B., Lázaro M., Rodríguez L., Vilalobos M.L., García L., Cuellar A., Solís-Hernández M.P., Pernaut C., Rodríguez-Moreno J.F., Rodríguez-Antona C., García-Donas J. Retrospective study assessing the role of the androgen receptor in clear cell renal cell cancer patients treated with VEGFR inhibitors in monotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2025; 27(5): 2241–55. doi: 10.1007/s12094-024-03652-9.

58. Lv Q.L., Wang G., Hong Y.L., Zhu T., Qin S., Sun S., Wang Y., Liu Y., Zhang Q., Ma C., Wang P. Circular RNA circAGAP1 promotes sunitinib sensitivity in renal cell carcinoma via sponging multiple PDGFR-targeted miRNAs. *Oncol Res*. 2025; 33(2): 407–20. doi: 10.32604/or.2024.047698.

59. Brugarolas J., Obara G., Beckermann K.E., Rini B., Lam E.T., Hamilton J., Schluep T., Yi M., Wong S., Mao Z.L., Gamelin E., Tannir N.M. A First-in-human phase 1 study of a tumor-directed RNA-interference drug against HIF2α in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2024; 30(11): 2402–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3029.

60. Lin E., Liu X., Liu Y., Zhang Z., Xie L., Tian K., Liu J., Yu Y. Roles of the Dynamic Tumor Immune Microenvironment in the Individualized Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol*. 2021; 12: 653358. doi: 10.3389/fimmu.2021.653358.

61. Hou S., Gu T., Shi Y., Huang Y., Yao J., Luo P., Cao M., Zhang J., Lin A., Zhu W. Correlation between IL3 signaling pathway-related genes and immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Biomark*. 2023; 38(4): 489–504. doi: 10.3233/CBM-230226.

62. Chan S., Liu Z., Chen Y., Chen S., Liang Y., Yang Z., Zhang Z., Li M., Zhang X., Liu X. The JAK-STAT signaling-related signature serves as a prognostic and predictive biomarker for renal cell carcinoma immunotherapy. *Gene*. 2024; 927: 148719. doi: 10.1016/j.gene.2024.148719.

63. Ueda K., Suekane S., Kurose H., Ogasawara N., Hiroshige T., Chikui K., Uemura K., Nakiri M., Nishihara K., Matsuo M., Igawa T. Absolute lymphocyte count is an independent predictor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2022; 52(2): 179–86. doi: 10.1093/jco/hyab157.

64. Wang Y., Liu J., Zhang L., Li Y. A Predictive model based on pyroptosis-related gene features can effectively predict clear cell renal cell carcinoma prognosis and may be an underlying target for immunotherapy. *Dis Markers*. 2022; 6402599. doi: 10.1155/2022/6402599.

65. Ma J., Kang Z., Yang G., Wang X., Si M., Wang Y., Li G., Bai S., Zeng F., Li M., Wang Z., Wang L., Xu W. Pyroptosis-related subtypes predict the response of clear cell renal cell carcinoma to targeted therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023; 28(12): 334. doi: 10.31083/fbj.2812334.

66. Cui J., Zhou X., Sun S. Integration of bulk RNA-seq and single-cell RNA-seq constructs: a cancer-associated fibroblasts-related signature to predict prognosis and therapeutic response in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2024; 16(4): 1081–1101. doi: 10.62347/VCC21477.

67. Chen C., Chen L.Y., Yang R.X., Zhang J.X., Shao P.F., Xu H.G. Identification of IRF-associated molecular subtypes in clear cell renal cell carcinoma to characterize immunological characteristics and guide therapy. *Front Oncol*. 2023; 12: 1118472. doi: 10.3389/fonc.2022.1118472.

68. Campbell M.T., Shah A.Y., Msaouel P., Tannir N.M., Siefker-Radtke A.O., Kamat A.M., Navai N., Dinney C.P.N., Rao P., Guo C.C., Sheth R.A., Venkatesan A.M., Tidwell R.S., Yadav S.S., Gu A., Chen H., Macaluso M., Duan F., Basu S., Jindal S., Sharma P. A pilot study of the CD38 antagonist daratumumab in patients with metastatic renal cell carcinoma or muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res Commun*. 2024; 4(9): 2444–53. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0237.

69. Xu Y., Hua J., Que H., Zeng T., Li Q., Deng J., Xie J. Identification of PANoptosis-related signature reveals immune infiltration characteristics and immunotherapy responses for renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 292. doi: 10.1186/s12885-024-12067-2.

70. Jee B., Seo E., Park K., Kim Y.R., Byeon S.J., Lee S.M., Chung J.H., Song W., Sung H.H., Jeon H.G., Jeong B.C., Seo S.I., Jeon S.S., Lee H.M., Park S.H., Park W.Y., Kang M. Molecular subtypes based on genomic and transcriptomic features correlate with the responsiveness to immune checkpoint inhibitors in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(10): 2354. doi: 10.3390/cancers14102354.

71. Fan W.L., Yeh Y.M., Liu T.T., Lin W.M., Yang T.Y., Lee C.W., Lin T.C. Leptin Is Associated with Poor Clinical Outcomes and Promotes Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression. *Biomolecules*. 2021; 11(3): 431. doi: 10.3390/biom11030431.

72. Papanastasiou A.D., Peroukidis S., Sirinian C., Arkoumani E., Chaniotis D., Zizi-Sermpetzoglou A. CD44 Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Correlates with Tumor Grade and Patient Survival and Is Affected by Gene Methylation. *Genes (Basel)*. 2024; 15(5): 537. doi: 10.3390/genes15050537.

73. Mou Y., Wu J., Zhang Y., Abdihamid O., Duan C., Li B. Low expression of ferritinophagy-related NCOA4 gene in relation to unfavorable

outcome and defective immune cells infiltration in clear cell renal carcinoma. BMC Cancer. 2021; 21(1): 18. doi: 10.1186/s12885-020-07726-z.

74. Zhengqi Q., Zezhi G., Lei J., He Q., Jinyao P., Ying A. Prognostic role of PHYH for overall survival (OS) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Eur J Med Res. 2021; 26(1): 9. doi: 10.1186/s40001-021-00482-1.

75. Cetin B., Gonul I.I., Gumusay O., Afsar B., Bilgetekin I., Ozet A., Uner A. Ezrin is a prognostic biomarker in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. J Cancer Res Ther. 2021; 17(2): 408–13. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_372_18.

76. Chen S.H., Xu L.Y., Wu Y.P., Ke Z.B., Huang P., Lin F., Li X.D., Xue X.Y., Wei Y., Zheng Q.S., Xu N. Tumor volume: a new prognostic factor of oncological outcome of localized clear cell renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2021; 21(1): 79. doi: 10.1186/s12885-021-07795-8.

77. Li F., Liang J., Wei X. Epigenetic modification of Castor zinc finger 1 (CASZ1) is associated with tumor microenvironments and prognosis of clear cell renal cell carcinoma. Int J Surg. 2025; 111(1): 988–97. doi: 10.1097/JS9.0000000000002070.

78. Urlić I., Šoljić V., Vukoja M., Marijanović I., Kraljević M., Urlić M., Marić S., Vukojević K., Filipović N. Identifying an Inversin as a Novel Prognostic Marker in Patients with Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. 2024; 25(22): 12120. doi: 10.3390/ijms252212120.

79. Dong Y., Qiao Q., Guo S., Chen R., Lin T., Liu X., Li J., Liu S., Jiang H., Wang Y., Yue D., Wang R. ABCG1 promotes the proliferation and migration of clear cell renal cell carcinoma and reduces its apoptosis. Int J Med Sci. 2025; 22(11): 2721–37. doi: 10.7150/ijms.107055.

Поступила/Received 24.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 20.08.2025

Принята к публикации/Accepted 25.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лыков Александр Петрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4883-0887. Author ID (Scopus): 7005078523. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

Агеева Татьяна Августовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1144-1240. Author ID (Scopus): 57092064200. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Селякова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9186-4952. Author ID (Scopus): 5720410477. ORCID: 0000-0002-9521-2641.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лыков Александр Петрович: разработка концепции научной работы, поиск релевантных статей в базах данных, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Агеева Татьяна Августовна: научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Селякова Мария Сергеевна: обзор литературы, написание черновика статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander P. Lykov, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies, RICEL – Branch of IC&G SB RSA (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005078523. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

Tatyana A. Ageeva, MD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57092064200. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Maria S. Selyakova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 5720410477. ORCID: 0000-0002-9521-2641.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander P. Lykov: development of the concept of scientific work, search for relevant articles in databases, writing the article, scientific editing, approval of the final version of the article.

Tatyana A. Ageeva: scientific editing, approval of the final version of the article.

Maria S. Selyakova: literature review, writing a draft of the article.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Фалалеева Н.А., Даниленко А.А., Сядрин М.Г.* Саркома Юинга: диагностика, комбинированная терапия. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 134–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-134-146

For citation: *Falaleeva N.A., Danilenko A.A., Syadrin M.G.* Ewing sarcoma: diagnosis, combination therapy. Literature review. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 134–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-134-146

САРКОМА ЮИНГА: ДИАГНОСТИКА, КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. Фалалеева, А.А. Даниленко, М.Г. Сядрин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Аннотация

Цель исследования – систематизировать опубликованные сведения по современной диагностике и лечению больных саркомой Юинга (СЮ). **Материал и методы.** Поиск материала для обзора проводился по библиотекам Medline, Web of Science и РИНЦ. Для анализа выбрано 352 источника, опубликованных в 2004–2024 гг. Обзор составлен по данным 67 публикаций. **Результаты.** Несмотря на совершенствование хирургической техники и технологий лучевой терапии, существенного улучшения результатов комбинированного лечения больных СЮ удалось добиться при внедрении химиотерапии. Эффективные многокомпонентные схемы химиотерапии, разработанные еще в 1960–1970-х гг., вплоть до настоящего времени не утратили своего значения в качестве индукционной терапии больных СЮ. Большое внимание уделяется проблеме лечения больных с рецидивами СЮ и рефрактерным заболеванием, плохо поддающихся химиотерапии. В настоящее время в процессе выполнения находятся исследования, в которых изучается целесообразность сочетания цитостатиков с ингибиторами тирозинкиназ, ингибиторами репарации ДНК, ингибиторами других молекул, с аутологичными вакцинами. Имеющиеся данные относительно результативности высокодозной химиотерапии с поддержкой ауто-трансплантации, CAR-T клеточной терапии противоречивы. Препятствием для относительно быстрого получения результатов этих работ является малое количество больных, что диктует необходимость многоцентрового набора пациентов. Кроме того, свой отпечаток накладывают повышенные требования государственных регуляторных органов, обусловленные детским и юношеским возрастом большей части пациентов. **Заключение.** Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении первичной локализованной саркомы Юинга, результаты лечения метастатического заболевания и рецидивов далеки от удовлетворительных. В то время как возможности цитостатической терапии, по-видимому, исчерпаны, препараты молекулярного действия все еще не получили убедительных доказательств их клинической значимости. Тем не менее достижений в лечении следует ожидать от препаратов, воздействующих на основные звенья онкогенеза СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, индукционная химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, лечение рецидивов.

EWING SARCOMA: DIAGNOSIS, COMBINATION THERAPY. LITERATURE REVIEW

N.A. Falaleeva, A.A. Danilenko, M.G. Syadrin

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia

Abstract

Purpose of the study: to conduct a systemic literature review regarding current diagnosis and treatment strategies for Ewing sarcoma (ES). **Material and Methods.** The search for material for the review was conducted in the Medline, Web of Science and Russian Science Citation Index libraries. A total of 352 sources published during the period from 2004 to 2024 were selected for the analysis. The review was based on 67 publications. **Results.** While surgery and radiation therapy have been crucial in treating ES, the introduction of chemotherapy has significantly improved patient outcomes. Many effective multidrug chemotherapy regimens developed in the 1960s and 1970s are still used as induction therapy for ES patients today. Much attention is paid to the problem of treating patients with relapses and refractory disease that are poorly responsive to chemotherapy. Currently, studies are underway to assess the feasibility of combining cytostatics with tyrosine kinase inhibitors, DNA repair inhibitors, inhibitors of other molecules, and autologous vaccines. Available data regarding the effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous transplantation and CAR-T cell therapy are contradictory. An obstacle to getting relatively rapid results from these studies is the small number of patients, which dictates the need for multi-center patient recruitment. In addition, the increased requirements of state regulatory bodies due to the childhood and adolescence of a large proportion of patients leave their mark. **Conclusion.** Despite significant advances in the treatment of primary localized Ewing sarcoma, the treatment results of metastatic disease and relapses are far from satisfactory. While the possibilities of cytostatic therapy appear to be exhausted, molecular targeting drugs have not yet received convincing evidence of clinical significance. However, future advances in treatment should still be expected from drugs that target the key points of the ES oncogenesis.

Key words: Ewing sarcoma, induction chemotherapy, surgical treatment, radiation therapy, treatment of relapses.

Введение

Саркома Юинга (СЮ) представляет собой злокачественную опухоль, происходящую из мезенхимальных клеток и поражающую кости и мягкие ткани. Чаще всего СЮ возникает в костях, на долю мягких тканей приходится лишь 10–20 % случаев [1]. Заболевание впервые описано в 1921 г. выдающимся американским патологом Джеймсом Юингом (James Ewing), в честь которого оно получило свое название [2].

Ежегодная заболеваемость в популяции европеоидной расы составляет 3 случая на 1 млн, среди африканского и азиатского населения СЮ встречается несколько реже, что обусловлено, вероятно, специфическим полиморфизмом гена EGR2 [3]. Пик заболеваемости приходится на второе десятилетие жизни, что характерно для 80 % больных этой опухолью [4]. В возрасте менее 5 лет и старше 30 лет СЮ встречается крайне редко. Соотношение больных мужского и женского полов – 1.5:1 [5]. Среди возрастной категории от 10 до 19 лет частота заболевания достигает 10 случаев на 1 млн [6]. Для СЮ характерно быстрое метастазирование опухоли. Метастазы, чаще всего в легких, обнаруживаются у четверти первичных пациентов и являются наиболее значимым фактором прогноза [4].

Классификация недифференцированных мелкоклеточных круглоклеточных сарком

Злокачественные опухоли, происходящие из мезенхимальных клеток, имеют схожие морфологические и иммунофенотипические характеристики, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику, особенно в группе недифферен-

цированных мелкоклеточных сарком. За 8 лет со времени 4-го издания до публикации 5-го, последнего, издания классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7] появилось много новых сведений в области молекулярной биологии, учтенных в 5-м издании и позволивших оптимизировать диагностические критерии. В последнем издании выделена глава «Недифференцированные мелкоклеточные круглоклеточные саркомы кости и мягких тканей», в которую кроме СЮ включены еще 3 заболевания, называвшихся ранее юингоподобными саркомами – саркома с реаранжировкой CIC, саркома с повреждениями гена BCOR и группа круглоклеточных сарком со слиянием генов EWSR1–non-ETS. Комбинация современных морфологических, клинических, иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярных данных позволяет установить правильный диагноз в большинстве случаев.

Морфологические, молекулярные и генетические особенности саркомы Юинга

Классический опухолевый субстрат СЮ представляет собой диффузный инфильтрат из мелких круглых клеток с выраженным хроматином и 1–3 ядрышками, бледной или прозрачной цитоплазмой. Часто встречается некроз, нередко митозы. Неклассические случаи имеют ряд особенностей. Изредка встречается опухолевый образец, сформированный совокупностью веретенообразных и овальных клеток, образующих пучкообразный или ретикулярный рисунок на гиалинизированном фоне. Еще одним поводом для диагностической

ошибки является наличие периостоза, что может стать причиной трактовки морфологической картины в пользу мелкоклеточной остеосаркомы. В биоптатах мягкотканой опухоли иногда можно встретить пятнистый эпителиоидный субстрат в виде тесно прилегающих островков из круглых клеток на фоне склероза. Этот вариант можно ошибочно принять за нейроэндокринную опухоль, особенно при локализации опухоли в грудной или абдоминальной полостях. В мягкотканой опухоли можно встретить также нейроэктодермальный вариант опухоли, представленный розетками Гомера–Врайта (Homer–Wright). Эти розетки состоят из дифференцированных опухолевых клеток, которые группируются вокруг центров, образуемых нейтрофилами. Такая гистологическая картина может быть ошибочно принята за нейробластома или нейроэндокринную опухоль. Могут также встречаться крупноклеточные образцы так называемой «атипичной саркомы Юинга». Еще одним редким вариантом СЮ является альвеолярный тип роста опухоли, имеющий морфологическое сходство с альвеолярной рабдомиосаркомой [8].

Целью ИГХ-исследования является либо подтверждение СЮ, либо ее исключение в случаях морфологического сходства с другими саркомами. Характерной для СЮ является сильная диффузная экспрессия CD99 на мембране. Тем не менее экспрессия CD99 не является уникальной для СЮ и может обнаруживаться и при других опухолях, однако с гораздо меньшей интенсивностью экспрессии. В 90–93 % случаев обнаруживается более специфичная для СЮ экспрессия ядерного NKX2.2, который также может быть позитивным при других опухолях, например, при меланоме, мезенхимальной хондросаркоме и мелкоклеточной карциноме. NKX2.2 является фактором транскрипции, играющим важную роль в развитии и дифференциации центральной нервной системы, гастроинтестинальных и панкреатических эндокринных клеток [9]. Для большинства случаев СЮ характерна также экспрессия ядерного PAX7, который может определяться и при BCOR-CCNB3 саркоме, рабдомиосаркоме, синовиальной саркоме. PAX7 представляет собой фактор транскрипции, необходимый для развития стволовых клеток мышечной ткани у взрослых и экспрессируется у 90–99 % больных СЮ [10]. Хотя при одновременной экспрессии CD99, NKX2.2 и PAX7 специфичность для СЮ повышается, такой профиль может наблюдаться и при саркомах со слиянием EWSR1-NFATc2 [11].

Безусловно, типичные морфологические и иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток, особенно выраженная диффузная экспрессия CD99, позволяют отнести исследуемый образец к СЮ. В свою очередь, достоверность диагноза повышается при обнаружении транслокации/слияния части генов EWSR1 с генами семейства

ETC, определяемой методом FISH. Однако даже отрицательный результат FISH не исключает СЮ. Кроме того, реаранжировка EWSR1 может встречаться и в других опухолях мезенхимального происхождения [12].

Отличительным генетическим признаком СЮ является хромосомная транслокация t(11;22)(q24;q12) с вовлечением гена EWSR1 (Ewing Sarcoma Breakpoint Region 1) на хромосоме 12 и гена FLI1 (Friend Leukemia Virus Integration 1) на хромосоме 11. В результате этой транслокации происходят слияние генов EWSR1 и FLI1 и, как следствие, выработка патологического протеина, запускающего процесс злокачественной трансформации клетки. Слияние EWSR1-FLI1 встречается приблизительно в 90 % случаев СЮ, особенно костных [13].

Следует заметить, что в диагностические критерии классификации ВОЗ не включены генетические особенности даже в случаях конкретных молекулярных типов опухоли. Необходимыми для установления диагноза СЮ считаются гистологическая и ИГХ верификации, оставляя определение статуса слияния генов для особо диагностически трудных случаев. Утверждение достаточности фенотипического исследования было сделано, прежде всего, для широкой доступности классификации в клинике. Даже для хорошо оснащенных медицинских учреждений морфологическое исследование опухолевой ткани остается ведущим методом для установления диагноза СЮ, позволяющим иногда преодолевать затруднения, связанные с трактовкой результатов молекулярных исследований.

Клинические проявления, стадирование саркомы Юинга

Саркома Юинга – быстро растущая опухоль, клинические проявления которой чрезвычайно разнообразны и зависят от локализации опухоли, ее размеров и агрессивности роста.

Для костной СЮ первым клиническим проявлением обычно бывает постоянная ноющая боль в области поражения, усиливающаяся ночью [14]. При локализации опухоли в позвонках появлению боли могут предшествовать неврологические расстройства. Саркома Юинга может развиваться в любой из костей, однако чаще всего поражаются длинные кости (диафизы и метафизы), ребра и кости таза. Наиболее часто СЮ развиваются в бедренных костях (41 %), реже всего поражаются кости черепа (2 %). Мягкотканая СЮ развивается, прежде всего, в области корпуса тела (32 %), далее с убывающей частотой идут конечности (26 %), голова и шея (18 %), ретроперитонеальное пространство (16 %). На другие области приходится 9 % случаев мягкотканой СЮ.

При локализации опухоли ближе к поверхности тела, особенно при распространении ее за пределы кости, она может быть обнаружена при пальпации

тканей в области боли. При большом объеме опухоли может изменять контуры тела. Такие мягкотканые образования обычно окружают опухолевый очаг в кости и могут превышать размеры самого костного поражения [15]. Наличие таких симптомов, как лихорадка, общая слабость и потеря массы тела, может быть признаком распространенного процесса и метастазирующей опухоли [16].

Оценка распространенности опухоли проводится до морфологического подтверждения диагноза исследованием материала, полученного с помощью биопсии. Однако первым методом исследования при подозрении на опухолевое поражение кости является, как правило, традиционная рентгенография патологически измененной области. На снимках можно увидеть литический или смешанный литически-бластический очаг остеодеструкции с признаками инвазивного роста. Приблизительно в половине случаев встречается периостальная реакция, которая может иметь отображение в виде слоистых образований («луковичный» периостоз), или формировать отростки наподобие лучей, либо распространяться с образованием «треугольника Кодмана». Часто можно обнаружить также мягкотканые массы, равномерно окутывающие кость в области ее поражения. Эти внекостные компоненты могут образовываться как при наличии дефекта кортикальной кости, так и при целостности контура кости. Более точную информацию позволяет получить КТ всей анатомической области, в которой локализован опухолевый очаг.

Информации, полученной с помощью КТ, обычно достаточно для проведения биопсии опухоли. Применяется, как правило, трепан-биопсия, однако может быть использована также эксцизионная биопсия [17]. Трепан-биопсия осуществляется с помощью игл различной конструкции, предназначенных для захвата образца опухолевой ткани. После выбора мишени для игольной биопсии процесс ее выполнения контролируется с помощью КТ. Получение нескольких образцов опухоли повышает вероятность установления правильного диагноза.

Более точная информация относительно локальных особенностей СЮ может быть получена с помощью МРТ, обладающей высокой чувствительностью относительно как костных, так и мягкотканых опухолей. По данным метаанализа A. Aryal et al. [18], МРТ всего тела может быть равноценной позитрон-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), по показателям чувствительности, специфичности и прогностической значимости.

Учитывая агрессивный характер СЮ с высоким уровнем потребления опухолью глюкозы, высокоинформативным инструментом для оценки распространенности опухоли, особенно в отношении метастазов, является ПЭТ-КТ, превосходящая в некоторых аспектах МРТ. Основным показателем, измеряемым ПЭТ, является стандартизованный по-

казатель поглощения глюкозы (standardized uptake value, SUV), уровень которого коррелирует со степенью агрессивности опухоли [19]. Данные ПЭТ-КТ при первичном стадировании СЮ могут иметь прогностическое значение. В ретроспективном исследовании J.P. Hwang et al. [20] показано влияние показателя исходной ПЭТ-КТ больных СЮ ($n=34$) на прогноз. Медиана выживаемости больных при SUV менее 5,8 составила 1 265 дней, в то время как при SUV более 5,8 – 656 дней. Это обстоятельство может приниматься во внимание при решении вопроса об интенсификации терапии.

Существенную роль ПЭТ-КТ играет и при оценке результатов лечения СЮ. В многоцентровом исследовании A. Raciborska et al. [21] сопоставлены данные ПЭТ, проведенной после индукционной химиотерапии (ХТ), с прогнозом заболевания у 50 больных СЮ. Медиана SUV при стадировании (SUV I) и после индукционной ХТ (SUV II) составила 5 и 1,8 соответственно. Значение SUV II существенно коррелировало с прогнозом. Положительное прогностическое значение $SUV II \leq 2,0$ для благоприятного прогноза составило 84 %, тогда как у больных с прогрессированием заболевания медиана SUV II была значительно выше (2,3 vs 1,6). Схожие результаты получены в работе L. Andreani et al. [22], в которой лучший результат лечения получен у больных СЮ, у которых разница между исходным и посттерапевтическим SUV превышала 4,7 (63 %).

Наиболее убедительным фактором прогноза, коррелирующим с выживаемостью без прогрессирования, является гистологическая оценка ответа опухоли на лечение, основанная на подсчете доли опухолевых клеток после индукционной ХТ. Этот параметр используется для решения вопроса о выборе дальнейшей терапии. Вместе с тем, гистологический ответ может быть определен только после хирургического лечения, в то время как успешность индукционной ХТ могла бы повлиять на решение относительно оперативного лечения с сохранением конечности. Кроме того, получение гистологического ответа исключено при замене хирургического лечения лучевой терапией (ЛТ), что бывает в 20–40 % случаев СЮ [23].

В то время как МРТ является эффективным методом оценки локальной СЮ, позволяя определить распространенность опухоли на соседние структуры, ее способность отделять истинную опухолевую ткань от некротических масс, сдавленных опухолью тканей, и сопутствующего воспалительного процесса ограничена. В метаанализе T. Kubo et al. [24] чувствительность и специфичность МРТ в оценке ответа остеосаркомы и СЮ на химиотерапию составили 73 и 83 % соответственно.

В этом отношении ПЭТ-КТ, более точно регистрирующая собственно опухолевую ткань, имеет преимущество перед МРТ в качестве приемлемой замены гистологического параметра оценки ответа

опухоли на ХТ. Возможность ПЭТ-КТ служить суррогатом гистологической оценки ответа СЮ на лечение показана в метаанализе, проведенном российскими исследователями М. Yadgarov et al. [25]. Авторами отмечено, что данные ПЭТ-КТ, проводимой на разных этапах терапии больных СЮ, имеют большую прогностическую ценность по сравнению с исходной оценкой. В исследовании A. Annovazzi et al. [26] уменьшение метаболических параметров ПЭТ-КТ после индукционной терапии, выраженное в процентах, коррелировало с результатами гистологической оценки эффективности терапии, показав 100 % чувствительность и 78 % специфичность.

Метастазы, оказывающие наиболее значимое влияние на прогноз заболевания, обнаруживаются при первичном обследовании приблизительно у трети больных СЮ. Наличие метастазов существенно влияет на тактику лечения, требуя более интенсивного лечения, поэтому раннее выявление метастазов является критически важным. В то время как метастазы СЮ в легких диагностируются с помощью лучевых методов диагностики, для обнаружения метастазов в костном мозге используется еще и биопсия костного мозга (трепанбиопсия и аспирационная биопсия). Вопрос о том, могут ли лучевые методы диагностики заменить биопсию костного мозга, все еще остается открытым.

В многоцентровом французском исследовании проведена сравнительная оценка эффективности ПЭТ-КТ и рутинной аспирационной биопсии костного мозга в отношении выявления метастазов СЮ в костном мозге/костях. У 19 из 42 больных СЮ (45 %) первичная опухоль была в костях таза. Метастатическое поражение костного мозга/кости выявлено у 35 (83 %) пациентов. ПЭТ-КТ показала 100 % специфичность и 83,3 % чувствительность, достигнув 100 % точности и превысив аналогичные показатели для аспирационной биопсии костного мозга, что позволило сделать вывод о том, что при проведении ПЭТ-КТ отсутствует необходимость выполнения аспирационной биопсии костного мозга [27].

К.М. Campbell et al. [28] осуществили систематический обзор результатов первичного обследования 1 663 больных СЮ. Частота метастатического поражения костного мозга во всем контингенте больных составила 4,8 %, а среди пациентов с радиологическими признаками других метастазов – 17,5 %. Чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ относительно обнаружения метастазов в костный мозг достигла 100 и 96 %. Значения положительной и отрицательной прогностической значимости составили 75 и 100 % соответственно. На основании полученных результатов авторами высказано мнение о нецелесообразности использования рутинной биопсии костного мозга у больных СЮ при наличии данных ПЭТ-КТ. Проведя ретроспективную оценку результатов первичного

обследования 180 больных СЮ, такое же мнение высказали A. Guenot et al. [29], несмотря на то, что среди 13 случаев морфологического/цитологического обнаружения метастазов СЮ в костном мозге результаты ПЭТ-КТ у одного из них относительно костного мозга были отрицательными.

Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при отсутствии признаков поражения костного мозга при ПЭТ-КТ биопсии костного мозга можно избежать, выполнение морфологического/цитологического исследований биоптатов костного мозга все еще остается обязательным для всех больных СЮ, что отражено в текущих клинических рекомендациях.

Лечение больных саркомой Юинга

Планирование лечения взрослых больных СЮ проводится командой специалистов, включающей хирурга-онколога, химиотерапевта, радиотерапевта и хирурга-ортопеда. Стандартное лечение больных СЮ с отсутствием признаков метастазов включает индукционную (неoadьювантную) ХТ, хирургическое лечение и/или лучевую терапию с последующей адьювантной ХТ. Лучевая терапия (ЛТ) применяется, как правило, в случаях, когда возможность адекватного хирургического лечения представляется сомнительной.

Несмотря на отсутствие существенных различий в терапии, результаты лечения взрослых больных СЮ уступают таковым у детей. O.I. Najja et al. [30] проанализировали результаты лечения взрослых (n=66, возраст ≥ 18 лет) и детей (n=41), получивших лечение в период с 2000 по 2018 г. в медицинских центрах Канады. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в общей когорте среди взрослых составила 58 %, среди детей – 75 %, у больных локальной СЮ – 74 и 84 % соответственно.

Лекарственная терапия

Саркома Юинга в подавляющем большинстве случаев чувствительна к ХТ. Целью индукционной ХТ является уменьшение объема опухолевой массы, воздействие на субклинические метастазы и снижение риска распространения опухоли после хирургического этапа терапии. Почти все современные схемы ХТ включают в себя базовые цитостатики, эффективные в отношении СЮ, – винкристин, циклофосфан, доксорубицин, этопозид, ифосфамид. Как это часто бывало в истории ХТ, многокомпонентные схемы цитостатиков, разработанные еще в 1970-х гг., сохраняют свое ведущее значение вплоть до настоящего времени. Одной из первых комбинаций того периода стала схема VACA (винкристин, актиномицин-D, циклофосфан и адриамицин), показавшая высокую результативность по сравнению с другими существовавшими в то время схемами ХТ [31]. В тот же период схема VACA была преобразована в схему VDC (винкристин, доксорубицин, циклофосфан). Вслед за этим было показано, что

циклофосфан и этопозид (схема IE), перемежающиеся со стандартной VDC, заметно улучшили показатели бессобытийной выживаемости (БВ) и ОВ у больных с локализованной СЮ до 69 и 72 % соответственно [32].

Исследователи пытались повысить результаты лечения интенсификацией доз, сокращением времени межцикловых интервалов, а также расширить имеющийся арсенал цитостатиков, применяемых для лечения больных СЮ. L. Granowetter et al. [33] проведено сравнение эффективности эскалированной по дозам схемы VDC/IE, проводимой в течение 30 нед (11 циклов), со стандартной VDC/IE, курс лечения которой длился 48 нед (17 циклов). В исследование были набраны больные СЮ с отсутствием метастазов (n=478). Эффективность лечения оценена по показателям 5-летней БВ и ОВ, оказавшимся одинаковыми в обеих группах, при этом токсичность в группе эскалации была существенно выше.

Несколько позже в американском исследовании Children's Oncology Group проведено сопоставление эффективности терапии по схеме VDC/IE с межцикловыми интервалами 3 нед и сжатыми до 2 нед в общей когорте из 568 больных СЮ без признаков метастазов. В обеих равноценных ветвях рандомизированного исследования было проведено по 14 циклов терапии. По мнению авторов, сокращение межцикловых интервалов обеспечило 25 % повышение интенсивности дозового воздействия. Пятилетняя БВ показала ощутимое превосходство схемы со сжатыми межцикловыми интервалами (65 и 73 % соответственно). Важным обстоятельством явилось то, что преимущество схемы с сокращенным межцикловым периодом не сопровождалось значимым повышением токсичности [34]. Обнадешивающими оказались и долгосрочные результаты: 10-летняя БВ снизилась в обеих группах незначительно – до 61 и 70 %, а ОВ – до 69 и 76 % соответственно, при этом кумулятивная частота вторых опухолей в обеих группах оказалась одинаковой [35]. Однако необходимо отметить, что пациенты старше 18 лет составляли всего 11 % (n=62) от всей когорты, а 5-летняя БВ в этой возрастной группе была значительно хуже, чем у больных моложе 18 лет (47 и 72 % соответственно). Тем не менее через 10 лет после терапии БВ пациентов старшей возрастной группы в когорте терапии с сокращенным межцикловым интервалом оказалась существенно выше (53 %) по сравнению с когортой без сокращения (37 %).

С того времени схема VDC/IE с 2-недельными межцикловыми интервалами стала в США стандартом терапии больных СЮ без метастазов. Таким образом, интенсификация стандартных схем терапии оказалась успешной только за счет сокращения межцикловых периодов.

В рандомизированном исследовании P.J. Leavey et al. [36] была оценена эффективность добавления

к основным препаратам топотекана. Из 642 больных СЮ без признаков метастазов 309 получили стандартную ХТ по схеме VDC/IE в количестве 17 циклов. Экспериментальную схему с включением топотекана (VTC – винкристин, топотекан, циклофосфан) в количестве 5 циклов в дополнение к 17 циклам стандартной терапии получили 320 больных. По индексам 5-летней БВ и ОВ оказалось, что добавление к стандартной терапии схемы VTC не привело к повышению эффективности лечения.

По такому же сценарию в Бразилии проведено кооперированное исследование эффективности и безопасности собственной схемы ХТ с включением карбоплатина. Цель работы состояла в оценке приемлемости этой схемы в качестве стандарта лекарственного лечения больных СЮ. В когорту было набрано 175 больных СЮ в возрасте менее 30 лет, из которых 39 % имели метастазы опухоли. Индукционная терапия включала в себя 2 цикла по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин и циклофосфан) и 2 цикла VDC. После хирургического лечения больные с низким риском (локализованное заболевание с полной резекцией опухоли и нормальным уровнем лактатдегидрогеназы) получили 10 циклов терапии VDC/IE, больным с высоким риском (n=123; 70 % всей когорты) проведено 2 цикла ICE. Пятилетняя БВ и ОВ составили 51 и 54 % [37]. Авторы констатировали удовлетворительную переносимость лечения и соответствие результатов таковым в Европе и США. К сожалению, дизайн исследования не позволил оценить вклад в эффективность лечения непосредственно карбоплатина.

В течение длительного времени основные схемы индукционной ХТ в США и Европе различались. В то время как в США и Канаде применялась схема VDC/IE, в Европе традиционно доминировала схема VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубицин, этопозид), лучшей стратегией выполнения которой также является максимально возможное сжатие межцикловых интервалов [38]. С целью сравнения эффективности этих двух ведущих схем индукционной ХТ, VDC/IE и VIDE в Европе был разработан протокол «EURO EWING 12», в который в 10 европейских странах с 2014 по 2019 г. было набрано 640 больных СЮ в возрасте от 2 до 49 лет, включая больных с метастазами. Трехлетняя БВ в группах лечения VIDE и VDC/IE составила 61 и 67 %, а частота фебрильной нейтропении – 74 и 58 % соответственно [39]. Таким образом, схема VDC/IE продемонстрировала преимущество не только в эффективности, но и по токсичности.

Следующим шагом на пути повышения эффективности лечения стало изучение целесообразности консолидации достигнутой ремиссии высокодозной миелоаблативной ХТ. В рамках европейских научных программ Euro-E.W.I.N.G.99 и Ewing-2008 было проведено несколько крупных мультицентровых рандомизированных исследо-

ваний результативности миелоаблативной терапии с поддержкой стволовыми кроветворными клетками.

В первое из них в 2000–15 гг. набрано 240 больных СЮ моложе 50 лет с локализованным заболеванием высокого риска вследствие плохого гистологического ответа (≥ 10 % опухолевых клеток) или большого объема первоначальной опухоли (≥ 200 см³), не резецированной либо резецированной до или после радиотерапии. Индукционная терапия проводилась по схеме VIDE (6 циклов) и VAI (винкристин, дактиномицин и ифосфамид, 1 цикл), после чего больные были рандомизированы на продолжение ХТ либо по схеме VAI (n=118) в количестве 7 циклов, либо на высокодозную терапию по схеме BuMel (бусульфан, мелфалан, n=122) с поддержкой стволовыми клетками. Трехлетняя БВ составила 56,0 и 69,0 %, 8-летняя – 47,1 и 60,7 %; 3-летняя ОВ – 72,2 и 78,0 %, 8-летняя – 55,6 и 64,5 % соответственно. Авторы пришли к выводу о целесообразности высокодозной консолидации по схеме BuMeL у этой категории больных СЮ [40].

В исследовании «Ewing 2008R3» с 2009 по 2018 г. было включено 109 больных СЮ с диссеминированным заболеванием, за исключением пациентов с метастазами в легких. После индукционной (6 циклов по схеме VIDE) и консолидирующей терапии (8 циклов VAC) пациенты рандомизированы в группу высокодозной терапии треосульфаном и мелфаланом (TreoMel) с поддержкой стволовыми клетками (n=55) и в контрольную группу без дальнейшего лечения. Трехлетняя БВ была достигнута у 20,9 % больных в группе TreoMel и у 19,2 % – в группе контроля. По сравнению с группой контроля лишь некоторое преимущество оказалось у мужчин; гораздо большая 3-летняя БВ (39,3 %) была в подгруппе больных в возрастной категории ≤ 14 лет, составлявших меньшинство всей когорты [41]. Таким образом, больные СЮ с костными метастазами преимущества от высокодозной консолидации не получили.

Возможности высокодозной миелоаблативной терапии больных СЮ с метастазами в легких были оценены U. Dirksen et al. [42]. С 2000 по 2015 г. в исследование было набрано 543 больных, получивших терапию по схеме VIDE (6 циклов) и 1 цикл VAI (винкристин, дактиномицин, ифосфамид), после чего 287 из них были рандомизированы в 2 количественно равные группы, в одной из которых пациенты получали 7 циклов VAI + тотальное облучение легких (ТОЛ), в другой – высокодозную терапию BuMel (бусульфан и мелфалан) с поддержкой стволовыми клетками. В группах VAI + ТОЛ и BuMel 3-летняя БВ составила 56,6 и 50,6 %, 8-летняя – 52,9 и 43,1 % соответственно. От обусловленной BuMel токсичности умерли 4 пациента, в то время как в группе VAI + ТОЛ смертей вследствие терапии не было. Серьезная токсичность в группе BuMel регистрировалась гораздо чаще.

Авторы исследования пришли к выводу о равноценности результатов лечения больных в обеих группах.

Попытка комбинирования у больных СЮ с метастазами в легких ТОЛ и миелоаблативной терапии также не увенчалась успехом. В совместном итало-скандинавском исследовании высокодозная терапия по схеме BuMel проводилась после индукционной ХТ и облучения легких. Из 102 больных СЮ полное лечение в соответствии с протоколом удалось реализовать только у половины пациентов. Хотя 5-летняя ОВ была близка к 50 %, лечение сопровождалось серьезными осложнениями, включая развитие вторичного острого миелоидного лейкоза. Авторы отметили, что такое лечение может быть проведено только в высокоспециализированных центрах [43].

Таким образом, имеющиеся сведения относительно целесообразности применения ТОЛ для лечения больных СЮ с метастазами в легких и плевре не позволяют уверенно судить о том, дает ли ТОЛ преимущество [44].

Еще одним направлением повышения эффективности лечения первичных больных СЮ является поддерживающая лекарственная терапия, проводимая после успешной стандартной ХТ и хирургического/лучевого лечения. До настоящего времени клинических исследований относительно поддерживающей терапии больных СЮ проведено крайне мало. Сведения, имеющиеся в литературе, касаются в основном клинических случаев с небольшим сроком наблюдения (не более 1 года).

В одном из крупных исследований моноклональное антитело ганитумумаб (ингибитор фактора роста инсулина), показавшее действенность против СЮ в доклинических исследованиях, оказалось неэффективным в качестве поддерживающего лечения после выполнения индукционной программы по схеме VDC/IE в достаточно больших (n=150) когортах сравнения [45]. В европейском протоколе CWS-2002P часть больных мягкотканой СЮ после индукционной и локальной терапии получила поддерживающее лечение циклофосфаном и винбластином. В ветвь поддерживающего лечения были отобраны 11 пациентов, достигших полной ремиссии. Несмотря на очень хороший результат лечения во всей группе, оценить статистическую значимость поддерживающей терапии не удалось из-за малого количества пациентов в этой ветви [46].

Вместе с тем, проведенное относительно недавно многоцентровое исследование поддерживающей терапии у больных одной из мезенхимальных опухолей (рабдомиосаркома) показало обнадеживающие результаты, что может побудить к проведению аналогичных работ и в отношении СЮ. В течение 2006–16 гг. в исследование был набран 371 больной рабдомиосаркомой с неблагоприятными признаками. После базовой 6-месячной терапии,

состоявшей из 9 циклов ифосфамида, винкристина, дактиномицина и доксорубицина с последующим хирургическим или лучевым лечением, больные, достигшие ремиссии, были рандомизированы на 2 равноценные группы, в одной из которых продолжения лечения не последовало, в другой ХТ была продолжена в качестве поддержки ремиссии (6 циклов винорельбина и эндоксана). Безрецидивная 5-летняя выживаемость в группах поддерживающей терапии и без нее составила 77,6 и 69,8 %, ОВ – 86,5 и 73,7 % соответственно [47].

Как бы то ни было, поиски вариантов эффективного поддерживающего лечения СЮ могут служить основой для клинической оценки новых лекарственных препаратов. В настоящее время проводится множество доклинических и клинических (ранние фазы) исследований противоопухолевой активности препаратов молекулярного действия. Наиболее перспективными из них представляются тирозинкиназы, обладающие антиангиогенной активностью, в первую очередь регорафениб (regorafenib) и кабозантиниб (cabozantinib). Как правило, эти препараты изучаются при рецидивах СЮ, где показывают некоторую эффективность, однако их применение сопровождается значительной токсичностью [48]. Тем не менее в настоящее время проводится несколько исследований II фазы по применению регорафениба в качестве поддерживающего лечения больных СЮ, а также в первой линии терапии с перспективой объединения регорафениба с ХТ по схеме VDC/IE.

В настоящее время проводятся исследования, в которых изучается эффективность сочетания цитостатиков с ингибиторами репарации ДНК, ингибиторами молекул клеточного цикла, с аутологичными вакцинами. Препятствием для относительно быстрого получения объективных результатов этих работ является малое количество больных, что повышает значимость многоцентрового набора. Кроме того, получение разрешения на клинические исследования применения новых препаратов при СЮ сопряжено с повышенными требованиями, обусловленными тем, что большинство больных СЮ детского и подросткового возраста.

Хирургическое лечение

Приоритет в последовательности локального лечения СЮ принадлежит операциям, проводимым после индукционной ХТ [49]. Исключением являются случаи неотложных вмешательств, например при сдавливании опухолью спинного мозга. R.C. Shamberger et al. [50] в крупном ретроспективном исследовании показали, что частота резекций в пределах тканей, не пораженных опухолью, оказалась существенно выше при операциях после индукционной ХТ, чем до нее (77 и 50 % соответственно). Кроме того, резекция опухоли после индукционной ХТ снизила необходимость проведения послеоперационной ЛТ почти в 2 раза.

Как правило, оперативное лечение СЮ эффективнее ЛТ. S.K. Ahmed et al. [51] в ретроспективном

исследовании установили, что хирургическое лечение опухоли превосходит результаты, достигаемые ЛТ: локальные рецидивы после резекции опухоли встречались реже, чем после ЛТ (за исключением осевой локализации и мягкотканых опухолей), – у 3,9 и 15,3 % больных СЮ соответственно.

Тем не менее выбор резекции в качестве первого локального воздействия на опухоль не является однозначным и зависит от локализации и размеров опухоли, степени ее регрессии в результате ХТ, возраста пациента и, наконец, от предпочтения пациента после полного его информирования о вариантах лечения [52]. Основная задача оперативного лечения опухоли заключается в удалении всей ее массы. В идеале мягкотканая опухоль должна быть резецирована полностью с захватом 2 см непораженных тканей, а при резекции костной опухоли – 5 см интактной костной ткани. Удалению подлежит не только сама опухоль, но и ткани тракта игольной или инцизионной биопсии. Частичное удаление опухоли с целью уменьшения ее массы крайне нежелательно, так как повышает вероятность развития локального рецидива и, как следствие, влечет за собой снижение выживаемости. Кроме того, при удалении опухоли принимается во внимание размер, который она имела до индукционной ХТ [53].

Хирургическое лечение СЮ конечностей объединяет две задачи – оптимальное удаление опухоли и сохранение функции конечности. Ампутация показана только тогда, когда резекция опухоли в пределах непораженных тканей не представляется возможной [54]. Большинство пациентов, оперированных по поводу локальных опухолей, нуждается в реконструктивной хирургии, однако необходимо помнить, что надежное резецирование опухоли имеет большее значение, чем сохранность конечности. Хирургическое лечение СЮ при наличии метастазов не должно ограничиваться удалением только основной опухоли. Резекция и/или лучевое лечение метастазов улучшает прогноз, как показано J. Haessler et al. [55] в большом ретроспективном исследовании.

Лучевая терапия

Хотя ЛТ может быть применена до оперативного лечения СЮ, если резекция опухоли сопряжена с высоким риском осложнений [56], все же основной задачей ЛТ является послеоперационное облучение полностью удаленной опухоли с микроскопически позитивными ее краями, а также частично резецированной опухоли и в случаях неудовлетворительного гистологического ответа на индукционную ХТ [55].

В большом рандомизированном исследовании, в которое были включены 142 больных СЮ, послеоперационная ЛТ ощутимо улучшила прогноз, особенно при локализации опухоли в анатомических областях, в которых радикальное удаление опухоли представляет наибольшие сложности

(позвоночник, кости таза), а также при исходно большом объеме опухоли (более 200 мл) и обширном ее некрозе. Авторы предполагали, что при больших опухолях или с полным некрозом после ХТ шансы на полную хирургическую эрадикацию опухоли в пределах нормальных тканей крайне малы, поэтому облучение области локализации опухоли в ее границах до проведения ХТ ликвидирует этот недостаток, снижая риск локального рецидива с 12,3 до 1,7 % [57].

При невозможности выполнить оперативное лечение радикальная лучевая терапия становится единственным средством локального воздействия на опухоль. В этих случаях первоначальное поле облучения опухолевого очага формируется по границам опухоли до индукционной ХТ, а подводящая СОД составляет 45 Гр. Далее проводится дополнительное облучение (буст) через поле, уменьшенное до границ опухоли после индукционной ХТ, до подведения максимальной СОД 55–56 Гр.

М. Kasar et al. [58] исследована целесообразность дальнейшей эскалации СОД для опухолей, размер которых во время установления диагноза превышал 8 см. Используя облучение фотонами, авторы добились снижения частоты локальных рецидивов при приемлемой токсичности облучения. S. Laskar et al. [59] исследованы возможность и эффективность эскалации СОД у больных СЮ с нерезецируемой опухолью, в которой пациенты были рандомизированы на подведение к опухоли стандартной СОД облучения (55,8 Гр) и эскалированной до 70,2 Гр. Пациенты (n=95) рандомизированы на две количественно равноценные группы. Уровень 5-летнего локального контроля в группе эскалации СОД существенно превышал таковой в группе стандартной СОД – 76,4 и 49,4 %. Отсутствие значимого различия в 5-летней безрецидивной и ОВ между группами (46,7 и 31,8 %; 58,8 и 45,4 % соответственно) авторы отнесли на счет большой доли больных с метастазами.

Стандартом локальной терапии внегочных метастазов является резекция метастазов с последующей ЛТ [55]. При метастатическом поражении легких и/или плевры проводится тотальное облучение легких (ТОЛ) в СОД 15–18 Гр. В совместном исследовании трех научных европейских групп ТОЛ было проведено 75 из 114 больных СЮ с метастазами в легких и/или плевре, что привело к существенному превосходству в 5-летней безрецидивной выживаемости в группе ТОЛ (38 и 27 % соответственно) [60]. При правильном выполнении условий облучения частота лучевого пневмонита не превышает 1,8 % [61].

Тотальное облучение легких осуществляется обычно с использованием 2-мерного планирования. Проводились также исследования эффективности и безопасности облучения с модулированием интенсивности, позволяющего уменьшить дозу облучения сердца, спинного мозга и молочных

желез, однако эта технология облучения все еще не включена в клинические рекомендации. Проведение ЛТ после успешно выполненного оперативного удаления опухоли с отсутствием опухолевой инфильтрации краев резецированной опухоли нецелесообразно [62].

Лечение рецидивов саркомы Юинга

Несмотря на относительную успешность первичной терапии пациентов с СЮ, рецидивы развиваются у четверти больных с локализованным заболеванием и у 70 % больных с метастазами; результаты лечения их далеки от удовлетворительных, 5-летняя ОВ, как правило, не превышает 15 % [63]. При развитии рецидива важнейшим прогностическим фактором является продолжительность безрецидивного периода. По данным Children's Oncology Group (США), 5-летняя ОВ больных СЮ с рецидивами, зарегистрированных в течение 2 лет после первичной терапии, не превышает 7 %, в то время как у больных с более поздними рецидивами она достигает 30 % [64]. Кроме того, прогностическое значение имеют также распространенность рецидива и локализация очагов опухоли.

В течение двух последних десятилетий проводятся нерандомизированные исследования схем ХТ, образованных в основном различными комбинациями таких цитостатиков, как иринотекан, темозоломид, винкристин, циклофосфан, топотекан, ифосфамид, гемцитабин, доцетаксел. Чаще всего оцениваются схемы Gem-Doc (гемцитабин, доцетаксел), Торо-Сус (топотекан, циклофосфан), Irn-Tmz (иринотекан, темозоломид), HD-IFO (высокодозный ифосфамид).

В европейском мультицентровом исследовании сравнительной эффективности этих четырех схем ХТ при промежуточном анализе получены данные о том, что лечение по схеме Gem-Doc показало худший результат и было прекращено. Вместе с тем, было показано, что наиболее вероятным является превосходство ифосфамида над комбинацией топотекана и циклофосфана, а пара гемцитабина с иринотеканом эффективнее сочетания гемцитабина с доцетакселом. Эти предварительные сведения представлены пока в виде постеров на ежегодных съездах ASCO (American Society of Clinical Oncology) в 2020–22 гг.

В свою очередь, J. Xu et al, добавив к темозоломиду и иринотекану винкристин, определили, что оптимальным расписанием этой схемы (VIT) является более длительное ее выполнение [65]. В настоящее время в процессе выполнения находится крупнейшее мультицентровое исследование с участием 570 больных СЮ с рецидивом или рефрактерным заболеванием, целью которого является сравнение эффективности комбинации ифосфамида и леватиниба с сочетанием ифосфамида, карбоплатина и этопозид [66].

Имеющиеся данные об эффективности высокодозной миелоаблативной терапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками, а также аллогенной трансплантации противоречивы. CAR-T клеточная терапия сарком, включая СЮ, не показала сколько-нибудь значимую эффективность в связи с ограниченной способностью перепрограммированных Т-клеток инфильтрировать опухоль и иммуносупрессирующим микроокружением в ткани опухоли [67].

Роль локальной терапии при рецидивах СЮ также имеет значение. При локальном рецидиве должна рассматриваться допустимость радикальной резекции метастаза, за возможным исключением метастазов в легких, сведения относительно целесообразности которой противоречивы. Так-

тика применения ЛТ остается такой же, как и при первичном заболевании.

Заключение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении первичной локальной СЮ, результаты лечения метастатического заболевания и, особенно, рецидивов далеки от удовлетворительных. В то время как возможности цитостатической терапии, по-видимому, исчерпаны, препараты молекулярного действия все еще не получили убедительных доказательств их эффективности. Таким образом, новых достижений следует ожидать, прежде всего, от препаратов, воздействующих на основные звенья онкогенеза саркомы Юинга.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amadeo B., Penel N., Coindre J.-M., Ray-Coquard I., Ligier K., Delafosse P., Bouvier A.-M., Plouvier S., Gallet J., Lacourt A., Coureau G., Monnereau A., Mathoulin-Pélissier S., Desandes E. Incidence and time trends of sarcoma (2000–2013): results from the French network of cancer registries (FRANCIM). *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 190. doi: 10.1186/s12885-020-6683-0.
2. Kilpatrick S.E., Reith J.D., Rubin B. Ewing Sarcoma and the History of Similar and Possibly Related Small Round Cell Tumors: From Whence Have We Come and Where are We Going? *Adv Anat Pathol*. 2018; 25(5): 314–26. doi: 10.1097/PAP.0000000000000203.
3. Grünewald T.G.P., Bernard V., Gilardi-Hebenstreit P., Raynal V., Surdez D., Aynaud M.-M., Mirabeau O., Cidre-Aranaz F., Tirode F., Zaidi S., Perot G., Jonker A.H., Lucchesi C., Le Deley M.-C., Oberlin O., Marec-Bérard P., Véron A.S., Reynaud S., Lapouble E., Boeva V., Frio T.R., Alonso J., Bhatia S., Pierron G., Cancel-Tassin G., Cussenot O., Cox D.G., Morton L.M., Machiela M.J., Chanock S.J., Charnay P., Delattre O. Chimeric EWSR1-FL11 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat Genet*. 2015; 47(9): 1073–78. doi: 10.1038/ng.3363.
4. Eaton B.R., Claude L., Indelicato D.J., Vatner R., Yeh B., Schwarz R., Laack N. Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68 Suppl 2: e28355. doi: 10.1002/pbc.28355.
5. Shashaa M.N., Alkarrash M.S., Kitaz M.N., Hawash S., Otaqy M.B., Tarabishi J., Rhayim R., Alloush H. Ewing's sarcoma in scapula, epidemiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment: A literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 77: 103617. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103617.
6. Spector L.G., Hubbard A.K., Diessner B.J., Machiela M.J., Webber B.R., Schiffman J.D. Comparative international incidence of Ewing sarcoma 1988 to 2012. *Int J Cancer*. 2021; 149(5): 1054–66. doi: 10.1002/ijc.33674.
7. *Soft Tissue and Bone Tumours: WHO Classification of Tumours*. 2020. 5th ed., vol. 3. ISBN: 978-92-832-4502-5.
8. Yoshida A. Ewing and Ewing-like sarcomas: A morphological guide through genetically-defined entities. *Pathol Int*. 2023; 73(1): 12–26. doi: 10.1111/pin.13293.
9. McCuiston A., Bishop J.A. Usefulness of NKX2.2 Immunohistochemistry for Distinguishing Ewing Sarcoma from Other Sinonasal Small Round Blue Cell Tumors. *Head Neck Pathol*. 2018; 12(1): 89–94. doi: 10.1007/s12105-017-0830-1.
10. Toki S., Wakai S., Sekimizu M., Mori T., Ichikawa H., Kawai A., Yoshida A. PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours. *Histopathology*. 2018; 73(4): 645–52. doi: 10.1111/his.13689.
11. Wang G.Y., Thomas D.G., Davis J.L., Ng T., Patel R.M., Harms P.W., Betz B.L., Schuetz P.M., McHugh J.B., Horvai A.E., Cho S.-J., Lucas D.R. EWSR1-NFATC2 Translocation-associated Sarcoma Clinicopathologic Findings in a Rare Aggressive Primary Bone or Soft Tissue Tumor. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(8): 1112–22. doi: 10.1097/PAS.0000000000001260.
12. Dehner C.A., Lazar A.J., Chrisinger J.S.A. Updates on WHO classification for small round cell tumors: Ewing sarcoma vs. everything else. *Hum Pathol*. 2024; 147:101–13. doi: 10.1016/j.humpath.2024.01.007.
13. Tsuda Y., Dickson B.C., Swanson D., Sung Y.-S., Zhang L., Meyers P., Healey J.H., Antonescu C.R. Ewing sarcoma with FEV gene rearrangements is a rare subset with predilection for extraskelatal locations and aggressive behavior. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020; 59(5): 286–94. doi: 10.1002/gcc.22828.
14. Fernández C.M., Sebío A., Rincón J.O., Broto J.M., Benlloch A.M., Plaza D.M., Pousa A.L., Alegria I.G., Giuppi M., Ballesteros E.C., Bernabeu D., de Alava E., Morales C.V. Clinical practice guidelines for the treatment of Ewing sarcoma (Spanish Sarcoma Research Group-GEIS). *Clin Transl Oncol*. 2025; 27(3): 824–36. doi: 10.1007/s12094-024-03602-5.
15. Ferguson J.L., Turner S.P. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician*. 2018; 98 (4): 205–13.
16. Pizzo P., Poplack D., Adamson P., Blaney S., Helman L. Principles and practice of pediatric Oncology. Philadelphia. Wolters Kluwer, 2015. 7th ed. Faculty Bookshelf. ISBN: 9781451194234.
17. Kubo T., Furuta T., Johan M.P., Sakuda T., Ochi M., Adachi N. A meta-analysis supports core needle biopsy by radiologists for better histological diagnosis in soft tissue and bone sarcomas. *Medicine (Baltimore, United States)*. 2018; 97(29): e11567. doi: 10.1097/MD.00000000000011567.
18. Aryal A., Kumar V.S., Shamim S.A., Gamanagatti S., Khan S.A. What Is the Comparative Ability of 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MDP Skeletal Scintigraphy, and Whole-body MRI as a Staging Investigation to Detect Skeletal Metastases in Patients with Osteosarcoma and Ewing Sarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2021; 479(8): 1768–79. doi: 10.1097/CORR.0000000000001681.
19. Fendler W.P., Chalkidis R.P., Ilhan H., Knösel T., Herrmann K., Issels R.D., Bartenstein P., Cyran C.C., Lindner L.H., Hacker M. Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence. *Eur Radiol*. 2015; 25(8): 2214–21. doi: 10.1007/s00330-015 3654-y.
20. Hwang J.P., Lim I., Kong C.B., Jeon D.G., Byun B.H., Kim B.I., Choi C.W., Lim S.M. Prognostic value of SUVmax measured by pretreatment Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission Tomography/Computed tomography in patients with Ewing sarcoma. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153281. doi: 10.1371/journal.pone.0153281.
21. Raciborska A., Bilska K., Drabko K., Michalak E., Chaber R., Pogorzala M., Polczyńska K., Sobol G., Wieczorek M., Muszyńska-Roslan K., Rychłowska-Pruszyńska M., Rodríguez-Galindo C., Dziuk M. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol*. 2016; 18(2): 189–95. doi: 10.1007/s12094-015-1351-6.
22. Andreani L., Ipponi E., Ruinato A.D., Lupi T., Di Sacco F., Volterrani D., Coccoli L., Capanna R. Can FDG-PET assess the response to chemotherapy and predict tissue necrosis in osteosarcoma and Ewing sarcoma? *Folia Med (Plovdiv)*. 2024; 66(2): 196–202. doi: 10.3897/folmed.66.e117148.
23. Ning M.S., Perkins S.M., Borinstein S.C., Holt G.E., Stavas M.J., Shinohara E.T. Role of radiation in the treatment of non-metastatic osseous Ewing sarcoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016; 60(1): 119–28. doi: 10.1111/1754-9485.12389.
24. Kubo T., Furuta T., Johan M.P., Adachi N., Ochi M. Percent slope analysis of dynamic magnetic resonance imaging for assessment of chemotherapy response of osteosarcoma or Ewing sarcoma: systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2016; 45(9):1235–42. doi: 10.1007/s00256-016-2410-y.
25. Yadgarov M., Berikashvili L., Rakova E., Likar Y. 18 F-FDG PET Metabolic Parameters for the Prediction of Histological Response to Induction Chemotherapy in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2024; 49(12): 640–49. doi: 10.1097/RLU.0000000000005412.

26. Annovazzi A., Ferraresi V., Anelli V., Covello R., Vari S., Zoccali C., Biagini R., Sciuto R. [¹⁸F] FDG PET/CT quantitative parameters for the prediction of histological response to induction chemotherapy and clinical outcome in patients with localised bone and soft-tissue Ewing sarcoma. *Eur Radiol.* 2021; 31(9): 7012–21. doi: 10.1007/s00330-021-0741-w.
27. Jehanno N., Corradini N., Gaspar N., Brahmi M., Valentin T., Revon Rivière G., Lervat C., Probert J., Entz-Werle N., Mansuy L., Plantaz D., Rios M., Saumet L., Verité C., Castex M.P., Thebaud E., Cassou-Mounat T., Plissonnier A.S., Mosseri V., Cordero C., Laurence V. Role of (18)F-FDG-PET/CT in the initial staging of very high-risk Ewing Sarcoma in a prospective multicentric Phase II Study: Is there still a place for bone marrow sampling? *Br J Cancer.* 2024; 131(10): 1605–12. doi: 10.1038/s41416-024-02864-8.
28. Campbell K.M., Shulman D.S., Grier H.E., DuBois S.G. Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(2): e28807. doi: 10.1002/pbc.28807.
29. Guinot A., Tabone-Eglinger S., Isnardi V., Bahri H., Surdez D., Delattre O., Pierron G., Villemeur M., Lapouble E., Brahmi M., Bouhamama A., Corradini M., Marec-Bérard P. Staging of newly diagnosed Ewing sarcoma: Results of bone marrow aspiration and biopsy versus (18)F-FDG-PET/CT imaging for bone marrow involvement. *Eur J Cancer.* 2023; 179: 56–64. doi: 10.1016/j.ejca.2022.11.002.
30. Hajjaj O.I., Corke L., Strahlendorf C., Hamilton S.N., Feng X., Simmons C.E. Treatment differences and long-term outcomes in adults and children with Ewing sarcoma. *Cancer Epidemiol.* 2024; 92: 102653. doi: 10.1016/j.canep.2024.102653.
31. Chan R.C., Sutow W.W., Lindberg R.D., Samuels M.L., Murray J.A., Johnston D.A. Management and results of localized Ewing's sarcoma. *Cancer.* 1979; 43(3): 1001–6. doi: 10.1002/1097-0142(197903)43:3<1001::aid-cnrcr2820430332>3.0.co;2-p.
32. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J., Pritchard D.J., Gebhardt M.C., Dickman P.S., Perlman E.J., Meyers P.A., Donaldson S.S., Moore S., Rausen A.R., Vietti T.J., Miser J.S. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003; 348(8): 694–701. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
33. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavay P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R.C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Arndt C.A., Sailer S., Marcus K., Perlman E., Dickman P., Grier H.E. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2536–41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
34. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E., Marcus K., Sailer S., Healey J.H., Dormans J.P., Weiss A.R. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(33): 4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
35. Cash T., Krailo M.D., Buxton A.B., Pawel B.R., Healey J.H., Binitie O., Marcus K.J., Grier H.E., Grohar P.J., Reed D.R., Weiss A.R., Gorlick R., Janeway K.A., DuBois S.G., Womer R.B. Long-Term Outcomes in Patients With Localized Ewing Sarcoma Treated With Interval-Compressed Chemotherapy on Children's Oncology Group Study AEWS0031. *J Clin Oncol.* 2023; 41(30): 4724–28. doi: 10.1200/JCO.23.00053.
36. Leavay P.J., Laack N.N., Krailo M.D., Buxton A., Randall R.L., DuBois S.G., Reed D.R., Grier H.E., Hawkins D.S., Pawel B., Nadel H., Womer R.B., Letson G.D., Bernstein M., Brown K., Maciej A., Chuba P., Ahmed A.A., Indelicato D.J., Wang D., Marina N., Gorlick R., Janeway K.A., Mascarenhas L. Phase III Trial Adding Vincristine-Topotecan-Cyclophosphamide to the Initial Treatment of Patients With Nonmetastatic Ewing Sarcoma: A Children's Oncology Group Report. *J Clin Oncol.* 2021; 39(36): 4029–38. doi: 10.1200/JCO.21.00358.
37. Brunetto A.L., Castillo L.A., Petrilli A.S., Macedo C.D., Boldrini E., Costa C., Almeida M.T., Kirst D., Rodriguez-Galindo C., Pereira W.V., Watanabe F.M., Pizze M., Benites E., Morais V., Gadelha A., Nakasato A., Abujamra A.L., Gregianin L.J. Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: Results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62 (10): 1747–53. doi: 10.1002/pbc.25562.
38. Anderton J., Moroz V., Marec-Bérard P., Gaspar N., Laurence V., Martín-Broto J., Sastre A., Gelderblom H., Owens C., Kaiser S., Fernández-Pinto M., Fenwick N., Evans A., Strauss S., Whelan J., Wheatley K., Brennan B. International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours – EURO EWING 2012 Protocol. *Trials.* 2020; 21(1): 96. doi: 10.1186/s13063-019-4026-8.
39. Brennan B., Kirton L., Marec-Bérard P., Gaspar N., Laurence V., Martín-Broto J., Sastre A., Gelderblom H., Owens C., Fenwick N., Strauss S., Moroz V., Whelan J., Wheatley K. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 400(10362): 1513–21. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1.
40. Whelan J., Le Deley M.-C., Dirksen U., Teuff G.L., Brennan B., Gaspar N., Hawkins D.S., Amler S., Bauer S., Bielack S., Blay J.-Y., Burdach S., Castex M.-P., Dilloo D., Eggert A., Gelderblom H., Gentet J.-C., Hartmann W., Hassenpflug W.-A., Hjorth L., Jimenez M., Klingebiel T., Kontny U., Kruseova J., Ladenstein R., Laurence V., Lervat C., Marec-Bérard P., Marreard S., Michon J., Morland B., Paulussen M., Ranft A., Reichardt P., van den Berg H., Wheatley K., Judson I., Lewis I., Craft A., Juergens H., Oberlin O.; Euro-E.W.I.N.G.99 and EWING-2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018; 36(31): JCO2018782516. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2516.
41. Koch R., Gelderblom H., Haveman L., Brichard B., Jürgens H., Cyropa S., van den Berg H., Hassenpflug W., Raciborska A., Ek T., Baumhoer D., Egerer G., Eich H.T., Renard M., Hauser P., Burdach S., Bovee J., Bonar F., Reichardt P., Kruseova J., Harges J., Kühne T., Kessler T., Colaud S., Bernkopf M., Butterfaß-Bahloul T., Dhooce C., Bauer S., Kiss J., Paulussen M., Hong A., Ranft A., Timmermann B., Rascon J., Vieth V., Kanerva J., Faldum F., Metzler M., Hartmann W., Hjorth L., Bhadri V., Dirksen U. High-Dose Treosulfan and Melphalan as Consolidation Therapy Versus Standard Therapy for High-Risk (Metastatic) Ewing Sarcoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(21): 2307–20. doi: 10.1200/JCO.21.01942.
42. Dirksen U., Brennan B., Le Deley M.C., Cozic N., van den Berg H., Bhadri V., Brichard B., Claude L., Craft A., Amler S., Gaspar N., Gelderblom H., Goldsby R., Gorlick R., Grier H.E., Guinbretiere J.M., Hauser P., Hjorth L., Janeway K., Juergens H., Judson I., Krailo M., Kruseova J., Kuehne T., Ladenstein R., Lervat C., Lessnick S.L., Lewis I., Linassier C., Marec-Bérard P., Marina N., Morland B., Pacquement H., Paulussen M., Randall R.L., Ranft A., Le Teuff G., Wheatley K., Whelan J., Womer R., Oberlin O., Hawkins D.S.; Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol.* 2019; 37(34): 3192–202. doi: 10.1200/JCO.19.00915.
43. Luksch R., Tienghi A., Hall K.S., Fagioli F., Picci P., Barbieri E., Gandola L., Eriksson M., Ruggieri P., Daolio P., Lindholm P., Prete A., Bisogno G., Tamburini A., Grignani G., Abate M.E., Podda M., Smeland S., Ferrari S. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol.* 2012; 23(11): 2970–76. doi: 10.1093/annonc/mds117.
44. Dang A., Feng X., Hamm J., Holloway C.L., Truong P.T. Survival Outcomes in Metastatic Ewing Sarcoma Treated With Whole-Lung Radiation. *Cureus.* 2022; 14(7): e26750. doi: 10.7759/cureus.26750.
45. DuBois S.G., Krailo M.D., Glade-Bender J., Buxton A., Laack N., Randall R.L., Chen H.X., Seibel N.L., Boron M., Terezakis S., Hill-Kayser C., Hayes A., Reid J.M., Teot L., Rakheja D., Womer R., Arndt C., Lessnick S.L., Crompton B.D., Kolb E.A., Daldrop-Link H., Eutsler E., Reed D.R., Janeway K.A., Gorlick R.G. Randomized Phase III Trial of Ganitumab With Interval-Compressed Chemotherapy for Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11): 2098–107. doi: 10.1200/JCO.22.01815.
46. Koscielniak E., Sparber-Sauer M., Scheer M., Vokuhl C., Kazanowska B., Ladenstein R., Niggli F., Ljungman G., Paulussen M., Bielack S.S., Seitz G., Fuchs J., Hallmen E., Klingebiel T. Extraskelletal Ewing sarcoma in children, adolescents, and young adults. An analysis of three prospective studies of the Cooperative Weichteilsarkomstudien-gruppe (CWS). *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(10): e29145. doi: 10.1002/pbc.29145.
47. Bisogno G., De Salvo G.L., Bergeron C., Melcón S.G., Merks J.H., Kelsey A., Martelli H., Minard-Colin V., Orbach D., Glosli H., Chisholm J., Casanova M., Zanetti I., Devalck C., Ben-Arush M., Mudry P., Ferman S., Jenney M., Ferrari A.; European paediatric soft tissue sarcoma Study Group. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(11): 1566–75. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30617-5.
48. Duffaud F., Blay J.Y., Le Cesne A., Chevreau C., Boudou-Rouquette P., Kalbacher E., Penel N., Perrin C., Laurence V., Bompas E., Saada-Bouid E., Delcambre C., Bertucci F., Cancel M., Schiffer C., Monard L., Bouvier C., Vidal V., Gaspar N., Chabaud S. Regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma: results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre Phase II study. *Br J Cancer.* 2023; 129(12): 1940–48. doi: 10.1038/s41416-023-02413-9.
49. DuBois S.G., Krailo M.D., Gebhardt M.C., Donaldson S.S., Marcus K.J., Dormans J., Shamberger R.C., Sailer S., Nicholas R.W., Healey J.H., Tarbell N.J., Randall R.L., Devidas M., Meyer J.S., Granowetter L., Womer R.B., Bernstein M., Marina N., Grier H.E. Comparative

evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2015; 121(3): 467–75. doi: 10.1002/cncr.29065.

50. Shamberger R.C., LaQuaglia M.P., Gebhardt M.C., Neff J.R., Tarbell N.J., Marcus K.C., Sailer S.L., Womer R.B., Miser J.S., Dickman P.S., Perlman E.J., Devidas M., Linda S.B., Krailo M.D., Grier H.E., Granowetter L. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy. *Ann Surg*. 2003; 238(4): 563–67; discussion 567–68. doi: 10.1097/01.sla.0000089857.45191.52.

51. Ahmed S.K., Randall R.L., DuBois S.G., Harmsen W.S., Krailo M., Marcus K.J., Janeway K.A., Geller D.S., Sorger J.I., Womer R.B., Granowetter L., Grier H.E., Gorlick R.G., Laack N.N.I. Identification of Patients With Localized Ewing Sarcoma at Higher Risk for Local Failure: A Report From the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(5): 1286–94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.020.

52. Wardelmann E., Haas R.L., Bovée J.V., Terrier P., Lazar A., Mes-siou C., LePechoux C., Hartmann W., Collin F., Fisher C., Mechttershe-mer G., Dei Tos A.P., Stacchiotti S., Jones R.L., Gronchi A., Bonvalot S. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016; 53: 84–95. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.021.

53. Callan A.K., Alexander J.H., Montgomery N.I., Lindberg A.W., Scharschmidt T.J., Binitie O. Contemporary surgical management of osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2025; 72 Suppl 2: e31374. doi: 10.1002/pbc.31374.

54. Alvarez-SanNicolas J., Gracia-Alegria I., Trullols-Tarrago L., Peiro-Ibañez A., Lamas-Gomez C. Prognostic factors and survival in Ewing's sarcoma treated by limb salvage surgery. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(10): 1374–82. doi: 10.1007/s12094-019-02067-1.

55. Haeusler J., Ranft A., Boelling T., Gosheger G., Braun-Munzinger G., Vieth V., Burdach S., van den Berg H., Juergens H., Dirksen U. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*. 2010; 116(2): 443–50. doi: 10.1002/cncr.24740.

56. Gerrand G., Bate J., Seddon B., Dirksen U., Randall R.L., van de Sande M., O'Donnell P., Tuckett J., Peake D., Jeys L., Saifuddin A., Grainger M., Whelan J. Seeking international consensus on approaches to primary tumour treatment in Ewing sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2020; 10(1): 21. doi: 10.1186/s13569-020-00144-6.

57. Foulon S., Brennan B., Gaspar N., Dirksen U., Jeys L., Cassoni A., Claude L., Seddon B., Marec-Berard P., Whelan J., Paulussen M., Stre-iburger A., Oberlin O., Juergens H., Grimer R., Le Deley M.C. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G. group. *Eur J Cancer*. 2016; 61: 128–36. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.075.

58. Kacar M., Nagel M.B., Liang J., Li Y., Neel M.D., Lucas M.T. Jr, McCarville M.B., Santiago T., Pappo A.S., Krasin M.J. Radiation therapy dose escalation achieves high rates of local control with tolerable toxicity profile in pediatric and young adult patients with Ewing sarcoma. *Cancer*. 2024; 130(10): 1836–43. doi: 10.1002/cncr.35196.

59. Laskar S., Sinha S., Chatterjee A., Khanna N., Manjali J.J., Puri A., Gulia A., Nayak P., Vora T., Chinnaswamy G., Prasad M., Bajpai J., Juvekar S., Desai S., Janu A., Rangarajan V., Purandare N., Shah S., Rekhi B., Jambhekar N., Muckaden M.A., Kurkure P. Radiation Therapy Dose Escalation in Unresectable Ewing Sarcoma: Final Results of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 113(5): 996–1002. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.024.

60. Paulussen M., Ahrens S., Craft A.W., Dunst J., Fröhlich B., Jabar S., Rübe C., Winkelmann W., Wissing S., Zoubek A., Jürgens H.J. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *Clin Oncol*. 1998; 16(9): 3044–52. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3044.

61. Scobioala S., Eich H.T. Risk stratification of pulmonary toxicities in the combination of whole lung irradiation and high-dose chemotherapy for Ewing sarcoma patients with lung metastases: a review. *Strahlenther Onkol*. 2020; 196(6): 495–504. doi: 10.1007/s00066-020-01599-8.

62. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavey P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R.C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Arndt C.A., Sailer S., Marcus K., Perlman E., Dickman P., Grier H.E. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15): 2536–41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.

63. Collier A.B. 3rd, Krailo M.D., Dang H.M., DuBois S.G., Hawkins D.S., Bernstein M.L., Bomgaars L.R., Reed D.R., Gorlick R.D., Janeway K.A. Outcome of patients with relapsed or progressive Ewing sarcoma enrolled on cooperative group phase 2 clinical trials: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(12): e29333. doi: 10.1002/pbc.29333.

64. Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N., Chen Z., Krailo M., Miser J., Brown K., Tarbell N., Bernstein M.L., Granowetter L., Gebhardt M., Grier H.E.; Children's Oncology Group. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(3): 334–8. doi: 10.1002/pbc.21618.

65. Xu J., Xie L., Sun X., Liu K., Liang X., Cai Z., Tang X., Guo W. Longer versus Shorter Schedules of Vincristine, Irinotecan, and Temozolomide (VIT) for Relapsed or Refractory Ewing Sarcoma: A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(6): 1040–46. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3546.

66. Strauss S.J., Berlanga P., McCabe M.G. Emerging therapies in Ewing sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2024; 36(4): 297–304. doi: 10.1097/CCO.0000000000001048.

67. Lam P.Y., Omer N., Wong J.K.M., Tu C., Alim L., Rossi G.R., Victorova M., Tompkins H., Lin C.Y., Mehdi A.M., Choo A., Elliott M.R., Coleborn E., Sun J., Mercer T., Vittorio O., Dobson L.J., McLellan A.D., Brooks A., Tuong Z.K., Cheetham S.W., Nicholls W., Souza-Fonseca-Guimaraes F. Enhancement of anti-sarcoma immunity by NK cells engineered with mRNA for expression of a EphA2-targeted CAR. *Clin Transl Med*. 2025; 15(1): e70140. doi: 10.1002/ctm2.70140.

Поступила/Received 11.05.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 18.06.2025

Принята к публикации/Accepted 19.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фалалеева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделом противоопухолевого лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1431-5452. ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Даниленко Анатолий Александрович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6798-6076.

Сядрин Максим Геннадьевич, онколог отделения трансплантации костного мозга, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5409-9382.

ВКЛАД АВТОРОВ

Фалалеева Наталья Александровна: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

Даниленко Анатолий Александрович: критическая оценка черновика статьи с внесением ценного интеллектуального материала.

Сядрин Максим Геннадьевич: критическая оценка черновика статьи с внесением ценного интеллектуального материала.

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

Эта работа не потребовала финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia A. Falaleeva, MD, DSc, Head of the Department of Antitumor Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Anatoly A. Danilenko, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6798-6076.

Maxim G. Syadrin, MD, Oncologist, Department of Bone Marrow Transplantation, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5409-9382.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia A. Falaleeva: development of the concept of the manuscript, preparation of a draft manuscript.

Anatoly A. Danilenko: critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual material.

Maxim G. Syadrin: critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual 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 manuscript required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Сиденко Е.А., Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Коршунов Д.А., Мох А.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Кондакова И.В. Роль иммунных протеасом в механизмах лимфогенного метастазирования при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 147–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-147-154

For citation: Sidenko E.A., Kakurina G.V., Yunusova N.V., Korshunov D.A., Mokh A.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Kondakova I.V. The role of immune proteasomes in the mechanisms of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 147–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-147-154

РОЛЬ ИММУННЫХ ПРОТЕАСОМ В МЕХАНИЗМАХ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Е.А. Сиденко^{1,2}, Г.В. Какурина^{1,2}, Н.В. Юнусова¹, Д.А. Коршунов¹, А.А. Мох¹,
Е.О. Родионов^{1,2}, С.В. Миллер¹, И.В. Кондакова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования – изучение роли иммунных протеасом в механизмах развития лимфогенных метастазов при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). **Материал и методы.** В обзор включены данные, найденные в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, опубликованные за последние 10 лет. **Результаты.** Изложены концепции о молекулярных механизмах лимфогенного метастазирования при раке легкого, в частности, представлены данные о роли иммунных протеасом в развитии НМРЛ, обнаружены исследования, указывающие на участие протеасом в регуляции ангиогенеза и процессах клеточной локомоции, описано повышение экспрессии генов *PSMB8* и *PSMB9*, кодирующих субъединицы иммунопротеасом в культурах клеток НМРЛ. Также представлена информация о том, что иммунопротеасомы могут быть терапевтической мишенью при цисплатин-резистентном раке легкого. **Заключение.** Изучение механизмов лимфогенного метастазирования при развитии злокачественных опухолей остаётся актуальной проблемой для современной онкологии. Анализ данных показал, что протеасомы являются многообещающей молекулярной мишенью и их дальнейшее изучение может открыть новые возможности в борьбе с опухолевыми новообразованиями.

Ключевые слова: рак легкого, НМРЛ, иммунопротеасома, протеасома, лимфогенное метастазирование.

THE ROLE OF IMMUNE PROTEASOMES IN THE MECHANISMS OF LYMPHATIC METASTASIS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Е.А. Sidenko^{1,2}, G.V. Kakurina^{1,2}, N.V. Yunusova¹, D.A. Korshunov¹,
A.A. Mokh¹, E.O. Rodionov^{1,2}, S.V. Miller¹, I.V. Kondakova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Objective. This review aimed to study the role of immune proteasomes in the mechanisms of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Material and Methods.** The review's literature search was conducted using the Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases, with a focus on publications from the last decade. **Results.** The concepts of molecular mechanisms of lymphatic metastasis in lung cancer, including the role of immune proteasomes in the development of NSCLC were presented. Studies indicating the involvement of proteasomes in the regulation of angiogenesis and cell locomotion processes were found. An increase in the expression of the *PSMB8* and *PSMB9* genes encoding immunoproteasome subunits in NSCLC cell cultures was described. Information that immunoproteasomes could be a therapeutic target in cisplatin-resistant lung cancer was presented. **Conclusion.** The study of the mechanisms of lymphatic metastasis in cancer development remains crucial in cancer research. The data obtained have shown that proteasomes are a promising molecular target and their further study can open new horizons in the fight against cancer.

Key words: lung cancer, non-small cell lung cancer, immunoproteasome, proteasome, lymphatic metastasis.

Введение

По данным мировой статистики, новообразования легких являются ведущей причиной заболеваемости и смертности населения [1, 2]. Согласно классификации ВОЗ, опухоли легких разделяют на две большие категории: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), составляющий 80–85 % всех случаев рака легких, и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), представляющий остальные 15 % случаев. Немелкоклеточный рак легкого может быть представлен такими морфологическими подтипами, как аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак [3, 4]. Употребление табака является основным фактором риска развития рака легких во всем мире, однако промышленные канцерогены, радон, загрязнение воздуха, которые могут существенно различаться в зависимости от страны, также способствуют заболеваемости и смертности от рака легких [3, 5]. Что касается данных о структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России, то рак легкого занимает 2-е место среди мужского населения и 10-е место – среди женского. Структура смертности от злокачественных новообразований мужского и женского населения имеет существенные различия. 1/4 (25,1 %) случаев смерти мужчин обусловлены раком трахеи, бронхов, легкого, смертность женского населения от рака легкого составляет 7,3 % [6].

Рак легких часто диагностируют на поздних стадиях злокачественного процесса, что делает таргетную терапию чрезвычайно сложной, а системную терапию менее эффективной [7], поэтому основной причиной летальности при НМРЛ является метастазирование во внелегочные органы, такие как мозг, кости, печень и надпочечники [8]. Выживаемость при метастатическом НМРЛ невелика (5-летняя выживаемость составляет всего около 4 %) [9]. В настоящее время достаточно хорошо изучен механизм развития гематогенных метастазов при НМРЛ, показана важная роль ангиогенеза, иммунной системы, гипоксии и подвижности опухолевых клеток в метастазировании

рака легкого [7, 10]. Как правило, большинство злокачественных опухолей первоначально распространяется через лимфатическую систему с последующим гематогенным метастазированием [11]. При НМРЛ метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) являются первичным и важным путем метастазирования [12].

Убиквитин-протеасомная система (УПС) ответственна за деградацию более 80 % выполнивших свою функцию, короткоживущих и поврежденных белков. Поскольку УПС участвует в регуляции множества функций, нарушение которых может стать критичным для организма человека, дисфункция системы приводит к различным заболеваниям, в том числе и к развитию опухолевых процессов [13]. Конститутивные протеасомы, содержащие протеолитические субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$, участвуют, как правило, в белковом обмене, в то время как иммунные протеасомы с протеолитическими субъединицами LMP2, LMP10, LMP7 обеспечивают в основном регуляторные процессы [14]. Показана важная роль УПС в механизмах опухолевого прогрессирования, который может быть обусловлен участием в деградации многих регуляторов и эффекторов этих процессов [15]. Несмотря на то, что большинство видов рака человека первоначально метастазируют через лимфатическую систему, механизмы лимфогенного метастазирования остаются недостаточно изученными [16]. Понимание механизма опухолеассоциированного лимфангиогенеза имеет большое значение для прогноза и определения терапевтической стратегии у пациентов с лимфатическими метастазами НМРЛ.

Молекулярные механизмы лимфогенного метастазирования при раке легкого

При отсутствии выявляемых гематогенных метастазов определяющей для выбора лечебной тактики и уточнения прогноза является степень регионарного лимфогенного распространения рака легкого [17]. Наличие метастазов в сторожевых

лимфатических узлах онкологических больных используется в качестве основы для установления стадии опухолевого процесса, прогнозирования течения заболевания и разработки стратегий лечения [18]. Фактически биопсия сторожевого ЛУ часто выявляет распространение метастазов до того, как они будут обнаружены традиционными методами визуализации, такими как позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография. Сложная роль лимфатической системы в метастазировании еще не до конца понята, однако очевидно, что лучшее понимание взаимодействия между опухолевыми клетками, их микроокружением и лимфатической системой во время метастазирования жизненно важно для открытия новых методов лечения.

В настоящее время выявлена связь возникновения локорегионарных рецидивов, включая метастазы в грудные лимфатические узлы и рецидив в культю бронхов, с наличием базально-клеточной гиперплазии и плоскоклеточной метоплазии [19]. В эксперименте на мышах показано, что опухолевые клетки попадают в кровоток через кровеносные сосуды метастатически пораженных лимфатических узлов, которые служат выходным путем для системного распространения опухолевых клеток [20]. Гематогенное и лимфогенное метастазирование имеют некоторые общие характеристики. Метастатический каскад состоит из нескольких последовательных этапов, направленных на колонизацию либо лимфатических узлов, либо отдаленных органов. Опухолевые и стромальные клетки первичной опухоли секретируют проангиогенные факторы, такие как VEGF, для стимулирования сети микроциркуляторного русла опухоли как в кровеносных, так и в лимфатических сосудах. Показано в эксперименте, что для карциномы легких Льюиса семейство VEGF играет ключевую роль в формировании лимфатических сосудов. Среди членов этого семейства VEGF-C и VEGF-D являются одними из наиболее важных факторов, участвующих в лимфангиогенезе посредством связывания с рецепторами фактора роста эндотелия сосудов-2 и -3 (VEGFR-2 и VEGFR-3) [21, 22]. Молекулярным регулятором активации VEGFR-3 является мембранный корецептор NRP-2 [23].

В процессе опухолевого прогрессирования опухолевые клетки подвергаются эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), который способствует развитию подвижности клеток за счет потери белков межклеточной адгезии, таких как E-кадгерин и β -катенин [24]. Подвижные клетки мигрируют и вторгаются в базальную мембрану близлежащей сосудистой сети. Лимфатическая система может активно способствовать миграции опухолевых клеток в лимфатические сосуды, в то время как опухолевые факторы роста стимулируют внутриопухолевый и перитуморальный лимфангиогенез, способствуя лимфоваскулярной инвазии [25]. Центральным моментом лимфангиогенеза яв-

ляются пролиферация и миграция лимфатических эндотелиальных клеток (LEC). При НМРЛ лимфатические эндотелиальные клетки опосредуют образование лимфатических сосудов и одновременно способствуют приобретению метастатического фенотипа опухолевыми клетками. Показано, что активация транскрипционного фактора PROX1 в LEC приводила к лимфангиогенезу и метастазам НМРЛ в лимфатические узлы [26]. Различные секреторные факторы индуцируются для экспрессии и стимулирования LEC-опосредованного лимфангиогенеза и лимфогенного метастазирования. В этом процессе, кроме VEGFR-2 и VEGFR-3, важную роль играют с-MET тирозинкиназа, NRP-2 и рецептор эритропоэтин-продуцирующей гепатомы А (EphA) [12]. Лимфатические сосуды важны для связи опухоли с организмом хозяина, передавая молекулярную информацию от первичной или метастатической опухоли к регионарным лимфатическим узлам и системе кровообращения. Помимо транспорта антигенов, LEC, особенно те, которые расположены в синусах лимфатических узлов, признаны прямыми регуляторами опухолевого иммунитета и реакции на иммунотерапию, представляя опухолевые антигены и экспрессируя несколько иммуномодулирующих сигналов, включая PD-L1 [27]. Факторы роста тромбоцитов (PDGF) и их рецепторы (PDGFR) являются важными факторами, влияющими на лимфогенное метастазирование при раке легкого, PDGF-B является паракринным регулятором, который стимулирует LEC, экспрессирующие PDGFR [28]. Совместная экспрессия PDGF-B и VEGFR-3 в клетках рака легкого связана с лимфогенным метастазированием и плохим прогнозом [29]. Первичный опухолевый ангиопоэтин-2 (Ang2) является мощной терапевтической мишенью для ограничения лимфогенной диссеминации. Опухлеассоциированные LEC, в отличие от эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, критически зависимы от пути ангиопоэтина-Tie. Эксперименты по генетическим манипуляциям в сочетании с картированием одиночных клеток выявили агонистически действующую передачу сигналов Ang2-Tie2 как ключевой регулятор поддержания лимфатической системы [30].

В случае лимфогенного метастазирования при интравазации опухолевые клетки будут дренироваться в собирательные лимфатические сосуды, в конечном итоге попадать в сторожевые или «дренирующие опухоль лимфатические узлы» [31]. Успешная миграция в сторожевые лимфатические узлы обеспечивает клеткам прямой путь к системным лимфатическим узлам через грудной проток и подключичную вену [32, 33]. В лимфатических капиллярах отсутствуют перитциты и плотные межэндотелиальные соединения, которые обычно наблюдаются в кровеносных сосудах [32]. Неплотная природа лимфатических сосудов облегчает интравазацию опухолевых клеток посредством трансэндотелиальной миграции, спо-

собствуя начальному метастазированию. Получено много данных, свидетельствующих о том, что лимфатические сосуды также могут играть роль в сдерживании противоопухолевых иммунных ответов [34]. Например, лимфатические сосуды, образующиеся в результате опухолеиндуцированного лимфангиогенеза, демонстрируют повышенную экспрессию лиганда иммунного контроля программированной гибели клеток (PD-L1) [35]. Высокая мутационная нагрузка опухоли и экспрессия PD-L1 при НМРЛ связаны с усиленной внутриопухолевой инфильтрацией иммунных клеток [36]. PD-L1+ опухолевые стволовые клетки обладали иммуносупрессивным потенциалом, который коррелировал с прогрессированием рака легких и плохим прогнозом [37].

Регуляция молекул, вовлеченных в лимфогенное метастазирование, может осуществляться на нескольких уровнях – транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном. Важную роль в посттрансляционной регуляции биологических молекул принадлежит УПС, как наиболее значимой системе специфического внутриклеточного протеолиза [38]. Однако в настоящее время нет достаточно данных для однозначного ответа на вопрос о влиянии протеасом на процессы лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей.

Убиквитин-протеасомная система при НМРЛ

Убиквитин-протеасомная система включает в себя компоненты, ответственные за узнавание белков-мишеней, подлежащих разрушению, и последующую их деградацию. Протеасомы представлены двумя типами: 20S-протеасомой, так называемой коровой (core) частицей, и 26S-протеасомой, содержащей в своем составе две регуляторные частицы 19S [39]. Протеолиз происходит в каталитическом ядре (20S протеасоме), состоящем из четырех колец, расположенных друг над другом. Каждое из двух внутренних β -колец образовано семью различными β -субъединицами и отвечает за протеолиз. Три из этих β -субъединиц ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$, кодируемые генами *PSMB6*, *PSMB7* и *PSMB5* соответственно) проявляют специфические субстратные каталитические активности: каспазаподобную, трипсинподобную и химо-трипсинподобную [40]. Несмотря на возможность расщепления белков 20S-протеасомой, именно 26S протеасома быстро разрушает белки, которые помечены для деградации убиквитином, т. к. 19S частицы способны распознавать убиквитинированные белки, а также расплетать их и проталкивать в протеолитическую камеру (20S), где в дальнейшем и происходит их разрушение [41]. Если в роли регуляторной частицы выступает белковый комплекс PA28, то такая ассоциация представляет собой активированную 20S-протеасому, которая расщепляет до 20 % внутриклеточных белков и пептидов. Комплекс PA28 $\alpha\beta$ демонстрирует спо-

собность ускорять вход развернутого субстрата или ускоренный выход пептидов из 20S-протеасомы, влияя на их размер. Предполагается, что это стимулирует выработку широкого спектра пептидов, подходящих для презентации антигена [42].

Под действием цитокинов, таких как, например, гамма-интерферон, протеолитические субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$ конститутивных 20S протеасом могут быть заменены на иммунные (индуцибельные) $\beta 1i$, $\beta 2i$ и $\beta 5i$ (LMP2, MECL-1 и LMP7). Протеасомы, содержащие эти субъединицы, называются иммунопротеасомами [14]. Замена конститутивных субъединиц на иммунные сопровождается изменением их специфичности, вследствие чего они продуцируют иммуногенные пептиды, презентруемые главным комплексом гистосовместимости класса I [40, 43]. Показано увеличение активности протеасом в злокачественных новообразованиях различных локализаций [44]. Выявлены изменения химо-трипсинподобной и каспазаподобной активностей протеасом при раке легкого в ряду: неизменная ткань, первичная опухоль, метастазы. Они заключаются в повышении исследуемых протеолитических активностей в ткани первичных опухолей и метастазов по сравнению с неизменной тканью. Кроме того, в тканях первичного рака легкого наблюдается возрастание каспазаподобной активности протеасом в опухолях стадии T1–3N1–2M0 по сравнению со стадией T1–3N0M0 [45]. Таким образом, протеасомы могут быть вовлечены в процесс лимфогенного метастазирования при НМРЛ. Вероятно, участие протеасом в лимфогенном метастазировании обусловлено работой иммунопротеасом, т. к. они играют важную роль в функционировании лимфатической системы. Показано, что лимфатические эндотелиальные клетки экспрессировали сопоставимые уровни транскриптов конститутивных субъединиц протеасом и регуляторных субъединиц 19S. Однако LEC из лимфоузлов экспрессировали в 5–8 раз более высокие уровни транскриптов генов, кодирующих иммунопротеасомы: *PSMB8*, *PSMB9* и *PSMB10* и в два раза больше *PA28 α* и β . Это указывает на то, что LEC, локализованные в лимфоузлах, преимущественно экспрессируют иммунопротеасомы [46].

Существуют исследования, указывающие на участие протеасом в регуляции ангиогенеза и процессах клеточной локомоции, которые обуславливают высокую метастатическую активность опухолевых клеток. УПС играет центральную роль в функционировании основных проангиогенных белков, включая VEGF, VEGFR-2, и ангиогенных сигнальных белков, например киназы PLC γ 1 и PI3/AKT [47]. Выявлено, что при раке легкого механизмы клеточной подвижности, которые важны для метастазирования, регулируются внутриклеточными протеасомами. Так, показано возможное регуляторное влияние каспазаподобной активности протеасом на содержание β -катенина, а также актин-

связывающих белков CAP1 и кофилина, принимающих участие в миграции опухолевых клеток в тканях НМРЛ [48, 49]. Интегративный геномный и протеомный анализ клеточных линий НМРЛ выявил значительное снижение экспрессии компонентов иммунопротеасом и их регуляторов, связанных с ЭМП. Низкая экспрессия субъединиц иммунопротеасом у пациентов с НМРЛ на ранней стадии была связана с рецидивами и метастазами [50].

Иммунопротеасомы рассматриваются как мишень для терапии НМРЛ. Обнаружено повышение экспрессии генов *PSMB8* и *PSMB9*, кодирующих субъединицы иммунопротеасом в культурах клеток НМРЛ. Показано, что иммунопротеасомы могут быть эффективной терапевтической мишенью при цисплатин-резистентном раке легкого. Протеасомная протеолитическая активность может быть прогностическим маркером эффективности ингибиторов иммунопротеасом при НМРЛ [51]. Ингибитор протеасом карфилзомиб ингибировал активность как конститутивных, так и иммунопротеасом в клеточных линиях рака легкого, оказывая антипролиферативный эффект [52]. На клеточных линиях рака легкого было показано, что субъединица протеасом PSMA6 может служить терапевтической мишенью. В настоящее время проводится поиск новых ингибиторов протеасом для лечения различных молекулярных типов рака легкого. Найден химический ингибитор активности 20S-протеасомы, который тормозил рост органоидов

рака легкого с мутацией *KRAS in vitro* и развитие опухолей на нескольких доклинических моделях мышей *in vivo* [52–54]. Эти результаты подчеркивают потенциал протеасомы как перспективной терапевтической цели для лечения рака легкого.

Заключение

Изучение механизмов лимфогенного метастазирования при злокачественных опухолях остается актуальной проблемой для современной онкологии. Вероятно, протеасомы и, главным образом, иммунопротеасомы играют важную роль в этом процессе при НМРЛ. Понимание клинической значимости протеасом в опухолевом прогрессировании может дать важную информацию для определения новой стратегии терапии рака с использованием ингибиторов протеасом. Учитывая важную роль протеасом в метастазировании рака легкого, возможна разработка новых лекарственных средств, нацеленных на протеасомы, для расширения терапевтических возможностей при запущенных формах рака легкого. Кроме того, определение уровня иммунных протеасом и их активности может иметь прогностическую ценность при НМРЛ в отношении рецидивов и метастазов. Анализ данных показал, что протеасомы являются многообещающей молекулярной мишенью и их дальнейшее изучение может открыть новые возможности в борьбе с опухолевыми новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Lin L, Li Z, Yan L, Liu Y, Yang H, Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 197. doi: 10.1186/s13045-021-01213-z.
3. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., Aluru J.S., Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25(1): 45–52. doi: 10.5114/wo.2021.103829.
4. Travis W.D. Lung cancer Pathology. *Clin Chest Med*. 2020; 41(1): 67–85. doi: 10.1016/j.ccm.2019.11.001.
5. Leiter A., Veluswamy R.R., Wisnivesky J.P. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20(9): 624–39. doi: 10.1038/s41571-023-00798-3.
6. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [*Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-298-8.
7. Zhu T, Bao X, Chen M, Lin R, Zhuyan J, Zhen T, Xing K, Zhou W, Zhu S. Mechanisms and Future of Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis. *Front Oncol*. 2020; 10: 585284. doi: 10.3389/fonc.2020.585284.
8. Capodiferro S., d'Amati A., Barile G., Dell'Olio F., Limongelli L., Tempesta A., Siciliani R.A., Ingravalle G., Mastropasqua M., Colella G., Boschetti C.E., Copelli C., Maiorano E., Favia G. Metastatic Lung Cancer to the Head and Neck: A Clinico-Pathological Study on 21 Cases with Narrative Review of the Literature. *J Clin Med*. 2023; 12(4): 1429. doi: 10.3390/jcm12041429.
9. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: Cancer J Clin*. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
10. He Y, Luo W, Liu Y, Wang Y, Ma C, Wu Q, Tian P, He D, Jia Z, Lv X, Ma Y.S., Yang H, Xu K, Zhang X, Xiao Y, Zhang P, Liang Y, Fu D, Yao F, Hu G. IL-20RB mediates tumoral response to osteoclastic niches and promotes bone metastasis of lung cancer. *J Clin Invest*. 2022; 132(20): e157917. doi: 10.1172/JCI157917.
11. Greenlee J.D., King M.R. Engineered fluidic systems to understand lymphatic cancer metastasis. *Biomicrofluidics*. 2020; 14(1): 011502. doi: 10.1063/1.5133970.
12. Zhang X, Ma L, Xue M, Sun Y, Wang Z. Advances in lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 201. doi: 10.1186/s12964-024-01574-1.
13. Chowdhury M., Enenkel C. Intracellular dynamics of the ubiquitin-proteasome-system. *F1000Res*. 2015; 4: 367. doi: 10.12688/f1000research.6835.2.
14. Oh I.S., Textoris-Taube K., Sung P.S., Kang W., Gorny X., Kähne T., Hong S.H., Choi Y.J., Cammann C., Naumann M., Kim J.H., Park S.H., Yoo O.J., Klotzel P.M., Seifert U., Shin E.C. Immunoproteasome induction is suppressed in hepatitis C virus-infected cells in a protein kinase R-dependent manner. *Exp Mol Med*. 2016; 48(11): e270. doi: 10.1038/emm.2016.98.
15. Çetin G., Klafack S., Studencka-Turski M., Krüger E., Ebstein F. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 60. doi: 10.3390/biom11010060.
16. Podgrabinska S., Skobe M. Role of lymphatic vasculature in regional and distant metastases. *Microvasc Res*. 2014; 95: 46–52. doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.004.
17. Акинов А.Л. Операционная диагностика степени лимфогенного метастазирования рака легкого. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007; 166(2): 105–9. [Akopov A.L. Surgical diagnosis of the degree of lymphogenic metastasis of lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007; 166(2): 105–9. (in Russian)]. EDN: ISCWIV.
18. Gregor A., Ujiie H., Yasufuku K. Sentinel lymph node biopsy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 68: 1061–78. doi: 10.1007/s11748-020-01432-0.
19. Pankova O.V., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Tashireva L.A., Gerashchenko T.S., Denisov E.V., Perelmutter V.M. Neoadjuvant chemotherapy combined with intraoperative radiotherapy is effective to prevent recurrence in high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(4): 988–99. doi: 10.21037/tlcr-19-719.
20. Brown M., Assen F.P., Leithner A., Abe J., Schachner H., Asfour G., Bago-Horvath Z., Stein J.V., Uhrin P., Sixt M., Kerjaschki D. Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell dissemination in mice. *Science*. 2018; 359(6382): 1408–11. doi: 10.1126/science.aal3662.

21. Maehana S., Nakamura M., Ogawa F., Imai R., Murakami R., Kojima F., Majima M., Kitasato H. Suppression of lymphangiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in a mouse lung cancer model. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84: 660–65. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.083.
22. Sun L., Zhang Q., Li Y., Tang N., Qiu X. CCL21/CCR7 up-regulate vascular endothelial growth factor-D expression via ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(12): 15729–38.
23. Kuonqui K., Campbell A.-C., Sarker A., Roberts A., Pollack B.L., Park H.J., Shin J., Brown S., Mehrara B.J., Kataru R.P. Dysregulation of Lymphatic Endothelial VEGFR3 Signaling in Disease. *Cells.* 2023; 13(1): 68. doi: 10.3390/cells13010068.
24. Chanvorachote P., Petsri K., Thongsom S. Epithelial to Mesenchymal Transition in Lung Cancer: Potential EMT-Targeting Natural Product-derived Compounds. *Anticancer Res.* 2022; 42(9): 4237–46. doi: 10.21873/anticancer.15923.
25. Oliver G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L. The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease. *Cell.* 2020; 182(2): 270–96. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.039.
26. Diao X., Guo C., Zheng H., Zhao K., Luo Y., An M., Lin Y., Chen J., Li Y., Li Y., Gao X., Zhang J., Zhou M., Bai W., Liu L., Wang G., Zhang L., He X., Zhang R., Li Z., Chen C., Li S. SUMOylation-triggered ALIX activation modulates extracellular vesicles circTCLCD4-RWDD3 to promote lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 426. doi: 10.1038/s41392-023-01685-0.
27. Dieterich L.C., Tacconi C., Ducoli L., Detmar M. Lymphatic vessels in cancer. *Physiol Rev.* 2022; 102(4): 1837–79. doi: 10.1152/physrev.00039.2021.
28. Liu J., Liu C., Qiu L., Li J., Zhang P., Sun Y. Overexpression of both platelet-derived growth factor-BB and vascular endothelial growth factor-C and its association with lymphangiogenesis in primary human non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 128. doi: 10.1186/1746-1596-9-128.
29. Donnem T., Al-Saad S., Al-Shibli K., Busund L.T., Bremnes R.M. Co-expression of PDGF-B and VEGFR-3 strongly correlates with lymph node metastasis and poor survival in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2010; 21: 223–31. doi: 10.1093/annonc/mdp296.
30. Gengenbacher N., Singhal M., Mogler C., Hai L., Milde L., Pari A.A.A., Besemfelder E., Fricke C., Baumann D., Gehrs S., Utikal J., Felcht M., Hu J., Schlesner M., Offringa R., Chintharlapalli S.R., Augustin H.G. Timed Ang2-targeted therapy identifies the angiopoietin-tie pathway as key regulator of fatal lymphogenous metastasis. *Cancer Discov.* 2021; 11(2): 424–45. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0122.
31. Chandrasekaran S., King M.R. Microenvironment of Tumor-Draining Lymph Nodes: Opportunities for Liposome-Based Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(11): 20209–39. doi: 10.3390/ijms151120209.
32. Farnsworth R.H., Achen M.G., Stacker S.A. The evolving role of lymphatics in cancer metastasis. *Curr Opin Immunol.* 2018; 53: 64–73. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.008.
33. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol.* 2016; 39(5): 397–410. doi: 10.1007/s13402-016-0281-9.
34. Garnier L., Gkoutidi A.O., Hugues S. Tumor-Associated Lymphatic Vessel Features and Immunomodulatory Functions. *Front Immunol.* 2019; 10: 720. doi: 10.3389/fimmu.2019.00720.
35. Tewalt E.F., Cohen J.N., Rouhani S.J., Guidi C.J., Qiao H., Fahl S.P., Conaway M.R., Bender T.P., Tung K.S., Vella A.T., Adler A.J., Chen L., Engelhard V.H. Lymphatic endothelial cells induce tolerance via PD-L1 and lack of costimulation leading to high-level PD-1 expression on CD8 T cells. *Blood.* 2012; 120(24): 4772–82. doi: 10.1182/blood-2012-04-427013.
36. Mitchell K.G., Negrao M.V., Parra E.R., Li J., Zhang J., Dejima H., Vaporciyan A.A., Swisher S.G., Weissferdt A., Antonoff M.B., Cascone T., Roarty E., Wistuba I.I., Heymach J.V., Gibbons D.L., Zhang J., Sepesi B. Lymphovascular Invasion Is Associated with Mutational Burden and PD-L1 in Resected Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109(2): 358–66. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2019.08.029.
37. Rantiszewska A., Vroman H., Dumoulin D., Cornelissen R., Aerts J.G.J.V., Domagala-Kulawik J. PD-L1+ lung cancer stem cells modify the metastatic lymph-node immunomicroenvironment in NSCLC patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(2): 453–61. doi: 10.1007/s00262-020-02648-y.
38. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе. *Вопросы онкологии.* 2008; 54: 690–94. [Spirina L.V., Kondakova I.V. Role of intracellular specific proteolysis in tumorigenesis. *Problems in Oncology.* 2008; 54: 690–94. (in Russian)]. EDN: JTZMAT.
39. Какурина Г.В., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Циркулирующие протеасомы в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017; 163 (1): 92–94. [Kakurina G.V., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. Circulating proteasomes in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Bulletin of Experimental Biology & Medicine.* 2017; 163(1): 92–94. (in Russian)]. doi: 10.1007/s10517-017-3745-7. EDN: XNNIYC.
40. Chen S., Wu J., Lu Y., Ma Y.-B., Lee B.-H., Yu Z., Ouyang Q., Finley D.J., Kirschner M.W., Mao Y. Structural basis for dynamic regulation of the human 26S proteasome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(46): 12991–96. doi: 10.1073/pnas.1614614113.
41. Kish-Trier E., Hill C.P. Structural biology of the proteasome. *Annu Rev Biophys.* 2013; 42: 29–49. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130417.
42. Thomas T., Salcedo-Tacuma D., Smith D.M. Structure, function, and allosteric regulation of the 20S proteasome by the 11S/PA28 family of proteasome activators. *Biomolecules.* 2023; 13(9): 1326. doi: 10.3390/biom13091326.
43. Schweitzer A., Aufderheide A., Rudack T., Beck F., Pfeifer G., Plitzko J.M., Sakata E., Schulten K., Förster F., Baumeister W. Structure of the human 26S proteasome at a resolution of 3.9 Å. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(28): 7816–21. doi: 10.1073/pnas.1608050113.
44. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Чернышова А.Л., Шарова Н.П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 5: 49–52. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiets L.A., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome activity in cancer tissues. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 5: 49–52. (in Russian)]. EDN: KXGBIB.
45. Shashova E.E., Kolegova E.S., Zav'yalov A.A., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V. Changes in the Activity of Proteasomes and Calpains in Metastases of Human Lung Cancer and Breast Cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 163(4): 486–89. doi: 10.1007/s10517-017-3834-7.
46. Santambrogio L., Berendam S.J., Engelhard V.H. The Antigen Processing and Presentation Machinery in Lymphatic Endothelial Cells. *Front Immunol.* 2019; 10: 1033. doi: 10.3389/fimmu.2019.01033.
47. Rahimi N. The Ubiquitin-Proteasome System Meets Angiogenesis. *Mol Cancer Ther.* 2012; 11(3): 538–48. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0555.
48. Kolegova E.S., Shashova E.E., Kostromitskii D.N., Dobrodeev A.Yu., Kondakova I.V. Beta-Catenin in Non-Small Cells Lung Cancer and Its Association with Proteasomes. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 168(5): 677–80. doi: 10.1007/s10517-020-04779-9.
49. Kolegova E.S., Kakurina G.V., Shashova E.E., Yunusova N.V., Spirina L.V., Sidenko E.A., Kostromitskiy D.N., Dobrodeev A.Y., Kondakova I.V. Relationship of intracellular proteolysis with CAP1 and cofilin1 in non-small-cell lung cancer. *J Biosci.* 2021; 46(3): 55. doi: 10.1007/s12038-021-00177-z.
50. Tripathi S.C., Peters H.L., Taguchi A., Takayama H., Wang H., Momin A., Jolly M.K., Celiktas M., Rodriguez-Canales J., Liu H., Behrens C., Wistuba I.I., Ben-Jacob E., Levine H., Mollndrem J.J., Hanash S.M., Ostrin E.J. Immunoproteasome deficiency is a feature of non-small cell lung cancer with a mesenchymal phenotype and is associated with a poor outcome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(11): E1555–64. doi: 10.1073/pnas.1521812113.
51. Shoji T., Kikuchi E., Kikuchi J., Takashima Y., Furuta M., Takahashi H., Tsuji K., Maeda M., Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Sakakibara-Konishi J., Konno S. Evaluating the immunoproteasome as a potential therapeutic target in cisplatin-resistant small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020; 85(5): 843–53. doi: 10.1007/s00280-020-04061-9.
52. Baker A.F., Hanke N.T., Sands B.J., Carbajal L., Anderl J.L., Garland L.L. Carfilzomib demonstrates broad anti-tumor activity in pre-clinical non-small cell and small cell lung cancer models. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014; 33(1): 111. doi: 10.1186/s13046-014-0111-8.
53. Kakumu T., Sato M., Goto D., Kato T., Yogo N., Hase T., Morise M., Fukui T., Yokoi K., Sekido Y., Girard L., Minna J.D., Byers L.A., Heymach J.V., Coombes K.R., Kondo M., Hasegawa Y. Identification of proteasomal catalytic subunit PSMA6 as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Sci.* 2017; 108(4): 732–43. doi: 10.1111/cas.13185.
54. Shen S., Zhang Q., Wang Y., Chen H., Gong S., Liu Y., Gai C., Chen H., Zhu E., Yang B., Liu L., Cao S., Zhao M., Ren W., Li M., Peng Z., Zhang L., Zhang S., Shen J., Zhang B., Lee P.K., Li K., Li L., Yang H. Targeting ubiquitin-independent proteasome with small molecule increases susceptibility in pan-KRAS-mutant cancer models. *J Clin Invest.* 2025; 135(6): e185278. doi: 10.1172/JCI185278.

Поступила/Received 28.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 26.05.2025

Принята к публикации/Accepted 01.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сиденко Евгения Александровна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Мох Алена Андреевна, аспирант отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4980-8986.

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). ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-0947-8778.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сиденко Евгения Александровна: разработка концепции статьи, написание обзора.

Какурина Гелена Валерьевна: разработка концепции научной работы, отбор публикаций.

Юнусова Наталья Валерьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич: анализ литературных данных.

Мох Алена Андреевна: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Родионов Евгений Олегович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Сергей Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Кондакова Ирина Викторовна: общее руководство проектом, научное редактирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya A. Sidenko, MD, PhD, Junior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Biochemistry and Molecular Biology Department with Course in Clinical and Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Gelena V. Kakurina, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Biochemistry and Molecular Biology Department with

Course in and Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Natalia V. Yunusova, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Dmitry A. Korshunov, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Alena A. Mokh, MD, Postgraduate, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

Evgeny O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Head of the Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of the Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0947-8778.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniya A. Sidenko: study conception, writing of the review.

Gelena V. Kakurina: development of the scientific work concept, selection of publications.

Natalia V. Yunusova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Dmitry A. Korshunov: analysis of literary data.

Alena A. Mokh: selection of publications, analysis of literary data.

Evgeny O. Rodionov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Miller: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Irina V. Kondakova: general project management, scientific editing.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kondakova I.V. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Dr. Miller S.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: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-155-161

УДК: 616.381-006.488-089.87:616.132-089.87-089.819.843



Для цитирования: Расулов Р.И., Муратов А.А., Кувшинов А.Г., Пономаренко А.П., Булытов А.М., Малых Д.О. Клиническое наблюдение удаления забрюшинной параганглиомы с резекцией и протезированием бифуркации аорты. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-155-161

For citation: Rasulov R.I., Muratov A.A., Kuvshinov A.G., Ponomarenko A.P., Bulytov A.M., Malykh D.O. Surgical removal of retroperitoneal paraganglioma with aortic bifurcation resection and replacement: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-155-161

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ УДАЛЕНИЯ ЗАБРЮШИННОЙ ПАРАГАНГЛИОМЫ С РЕЗЕКЦИЕЙ И ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ БИФУРКАЦИИ АОРТЫ

Р.И. Расулов^{1,2}, А.А. Муратов^{1,2}, А.Г. Кувшинов², А.П. Пономаренко²,
А.М. Булытов², Д.О. Малых²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

Россия, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32

Аннотация

Актуальность. Параганглиомы – редкие нейроэндокринные опухоли, которые в забрюшинном пространстве наиболее часто расположены паравертебрально и, как правило, через инфильтрат либо истинное прорастание связаны с магистральными сосудами. Радикальное хирургическое удаление параганглиом является основным методом лечения. Тесное прилегание опухоли к магистральным сосудам требует выполнения комбинированного объема операции – удаление опухоли и участка сосудистой магистрали в пределах здоровых тканей. Попытка отделить опухоль от сосуда в лучшем случае ведет к оставлению площадки опухоли на сосудистой стенке (операция R1) и, как правило, заканчивается повреждением сосуда и большой кровопотерей. **Описание клинического случая.** Представлен случай хирургического лечения параганглиомы органа Цукеркандля у пациентки 52 лет. Установлено тесное прилегание опухоли к бифуркации аорты, что потребовало расширенно-комбинированного удаления опухоли с резекцией бифуркации аорты и восстановления магистрального кровотока бифуркационным аорто-общеподвздошным аллопротезированием (PTFE-конduit). Послеоперационный период протекал гладко. После выписки из стационара пациентка в удовлетворительном состоянии находится под динамическим наблюдением. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность радикального хирургического лечения у пациентов с параганглиомами забрюшинного пространства, тесно прилежащими к магистральным сосудам.

Ключевые слова: параганглиома, местнораспространенная опухоль, резекция аорты, сосудистое аллопротезирование.

SURGICAL REMOVAL OF RETROPERITONEAL PARAGANGLIOMA WITH AORTIC BIFURCATION RESECTION AND REPLACEMENT: A CASE REPORT

**R.I. Rasulov^{1,2}, A.A. Muratov^{1,2}, A.G. Kuvshinov², A.P. Ponomarenko²,
A.M. Bulytov², D.O. Malykh²**

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia

100, Yubileyniy, Irkutsk, 664049, Russia

²Irkutsk Regional Cancer Center

32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

Abstract

Background. Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors that often located paravertebrally in the retroperitoneal space and near major abdominal blood vessels. Surgical resection is the primary treatment for paragangliomas. A close adjacency between a tumor and the main vessels requires a combined treatment approach: a surgical resection of a tumor along with a portion of the vascular trunk, ensuring that the removed tissue is within the healthy surrounding areas. Separation of the tumor from the vessel may potentially leave a microscopic margin of tumor cells on the vessel wall (R1 resection) and usually results in damage to the vessel and significant blood loss. **Case presentation.** We present here the case of surgical treatment of paraganglioma of the organ of Zuckerkandl in a 52-year-old female patient. A close adjacency of the tumor to the aortic bifurcation required tumor resection involving the aortic bifurcation and subsequent reconstruction of the main blood flow using a Polytetrafluoroethylene (PTFE) bifurcation aorto-common iliac alloprosthetic graft (PTFE conduit). The postoperative period was uneventful. The patient is stable and is currently under follow-up care. **Conclusion.** This case report demonstrates the feasibility of performing radical surgery in patients with retroperitoneal paragangliomas closely adjacent to the major vessels.

Key words: paraganglioma, locally advanced tumor, aortic resection, vascular alloprosthetics.

Введение

Параганглиомы – нейроэндокринные опухоли, происходящие из клеток интра- и экстраадренальных параганглиев, производных нервного гребня [1, 2]. Они встречаются редко, с частотой 0,04–0,95 случая на 100 000 населения [2, 3]. Симпатические параганглиомы секретируют катехоламины и клинически проявляются пароксизмальной гипертензией, тахикардией, потоотделением и приливами [3]. Парасимпатические параганглиомы, как правило, протекают бессимптомно, являются диагностической находкой, реже сопровождаются симптомами сдавления соседних органов и анатомических структур [4, 5]. Параганглиомы забрюшинного пространства располагаются паравертебрально и часто тесно прилежат к магистральным сосудам (МС) [1, 3, 6–10].

Радикальное хирургическое удаление забрюшинных опухолей, в том числе параганглиом, является основным методом лечения. Тесное прилегание/инвазия опухоли в ряд расположенных сосудистых структур определяет необходимость расширения операции до сосудистого объема – сегментарной резекции сосудистой магистрали с обязательным восстановлением магистрального кровотока [3, 6, 10, 11].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность выполнения расширен-

но-комбинированного удаления параганглиомы парааортальной локализации с резекцией и аллопротезированием бифуркации аорты.

Клинический случай

Пациентка Ж., 52 лет, поступила в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер» (ГБУЗ ООД) с жалобами на периодические ноющие боли в нижних отделах живота, которые появились в течение последних 3 мес. По данным МСКТ-ангиографии органов брюшной полости и мочевыделительной системы в 3-й зоне забрюшинного пространства по Цвиркуну, паравертебрально, на уровне IV–V поясничных позвонков, в проекции бифуркации абдоминального отдела аорты, определяется объемное образование округлой формы, до 30 мм в диаметре, гетерогенное, плотностью от 27 ЕД НУ до 55 ЕД НУ (рис. 1). После внутривенного контрастирования образование неоднородно интенсивно накапливает контраст – до 140 ЕД НУ в артериальную фазу, 165 ЕД НУ в портальную фазу, 105 ЕД НУ в венозную фазу исследования. Абдоминальные и забрюшинные лимфоузлы на уровнях сканирования без признаков увеличения. По данным МСКТ органов грудной полости данных за метастатическое поражение нет. Сопутствующая патология: гипертониче-



Рис. 1. КТ-ангиография органов брюшной полости и забрюшинного пространства до операции, артериальная фаза, фронтальная проекция.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. CT image. Non-organ retroperitoneal tumor before surgery, arterial phase, frontal projection. Note: created by the authors

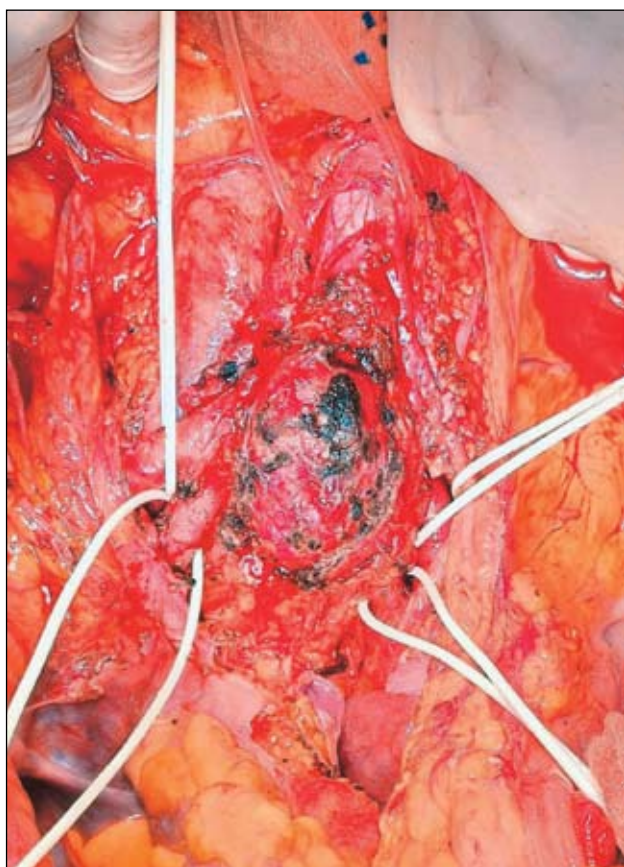


Рис. 2. Интраоперационное фото. Этап мобилизации опухоли. Абдоминальный отдел аорты и подвздошные сосуды взяты на силиконовые турникеты.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Intraoperative photo. Mobilization of a non-organ retroperitoneal tumor. Abdominal aorta and iliac vessels on silicone tourniquets. Note: created by the authors

ская болезнь 2 стадии, риск 4; сахарный диабет II типа, средней тяжести, в стадии медикаментозной компенсации; хронический поверхностный гастрит в стадии ремиссии. При обследовании в ГБУЗ ООД: рост – 162 см, масса тела – 64 кг, индекс массы тела – 24,4 кг/м², ECOG – 0.

Учитывая выраженную васкуляризацию опухоли, решено воздержаться от биопсии. На междисциплинарном онкологическом консилиуме принято решение о хирургическом лечении.

Пациентке выполнено плановое оперативное вмешательство в объеме нижней срединной лапаротомии, удаления внеорганной опухоли с ангиопластикой. При визуальной ревизии брюшной полости в проекции бифуркации абдоминального отдела аорты выявлена опухоль, размерами 6×5×5 см. Проекционным разрезом над аортой, чуть ниже корня мезоколон, рассечен задний листок брюшины, выполнен доступ к опухоли и МС. Опухоль солидной структуры, серого цвета с выраженной сосудистой сетью, в нее вовлечена зона бифуркации аорты. Выделены и взяты на турникеты абдоминальный отдел аорты, общие подвздошные сосуды. По задней поверхности абдоминального отдела аорты клипированы и пересечены нижние поясничные артерии. Опухоль не отделима от бифуркации аорты и обеих общих подвздошных артерий. Выделены и взяты на держалки наружные и внутренние подвздошные артерии с обеих сторон. Сосудистый комплекс с опухолевым узлом мобилизован (рис. 2). На сосудистых зажимах последовательно пересечены аорта на уровне 2 см проксимальнее опухоли, правая и левая общие подвздошные артерии в месте делений. Макропрепарат удален (рис. 3). Выполнено бифуркационное аорто-общеподвздошное аллопротезирование (бифуркационный PTFE-конduit с внешней спиралью, диаметр магистральной части – 22 мм, диаметр ответвлений – 11 мм). Непрерывность артериальной магистрали восстановлена последовательными анастомозами между аортой и аллопротезом (Prolene 3/0), между правой браншей протеза и правой общей подвздошной артерией (Prolene 4/0), между левой браншей протеза и левой общей подвздошной артерией (Prolene 4/0) (рис. 4). Время артериальной ишемии правой нижней конечности – 50 мин, левой нижней конечности – 65 мин. Общий объем интраоперационной кровопотери – 1 800,0 мл. Длительность операции – 6 ч 35 мин, длительность анестезии – 6 ч 55 мин.

Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны первичным натяжением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сут после операции.

Морфологическое заключение: парааортальная паранглиома (рис. 5).

Учитывая радикальный характер выполненной операции, решением междисциплинарного

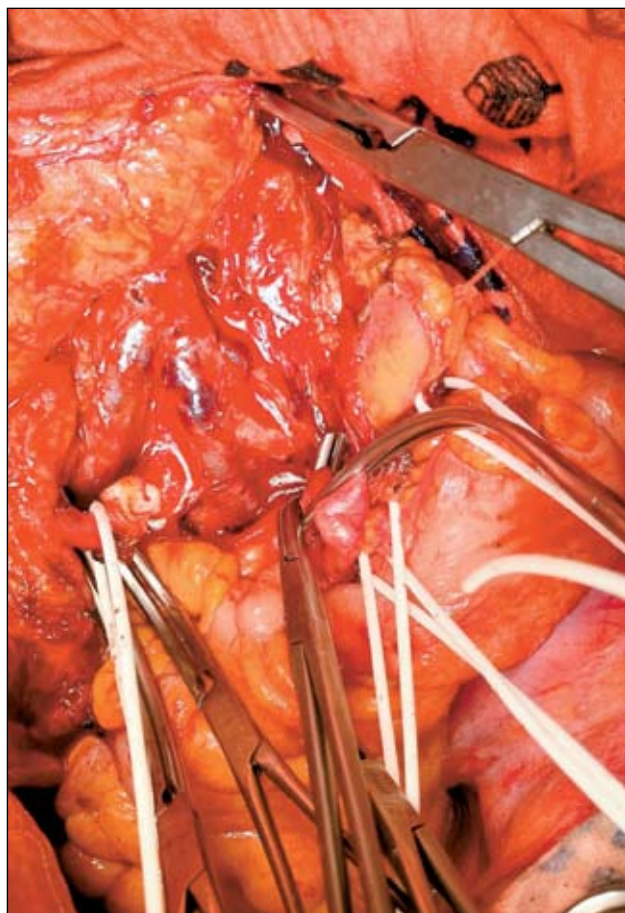


Рис. 3. Интраоперационное фото. Вид операционной раны после удаления макропрепарата.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Intraoperative photo. View of the abdominal cavity after removal of a non-organ retroperitoneal tumor. Note: created by the authors

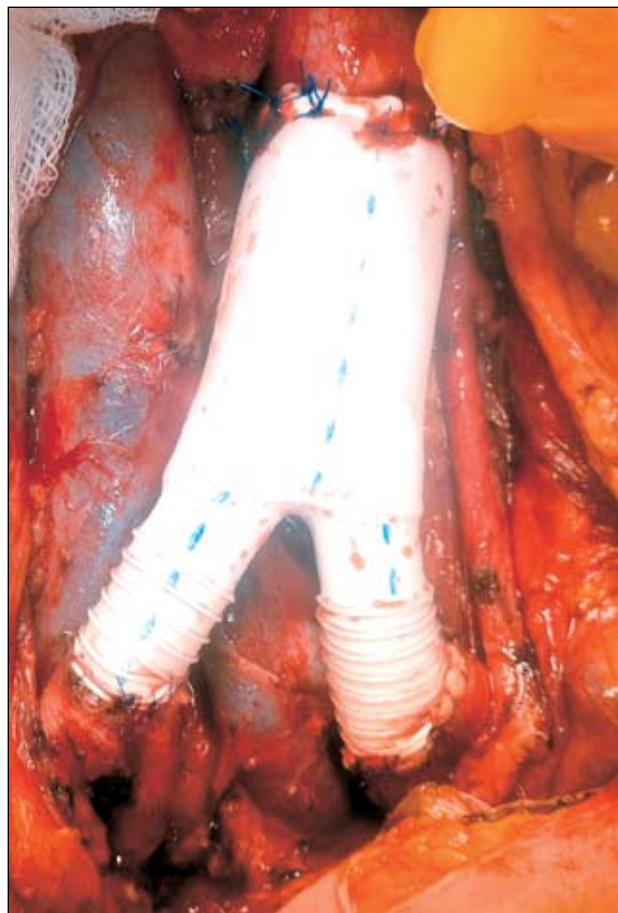


Рис. 4. Интраоперационное фото. Вид операционной раны после сосудистой реконструкции.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Intraoperative photo. View of the surgical wound after vascular reconstruction. Note: created by the authors

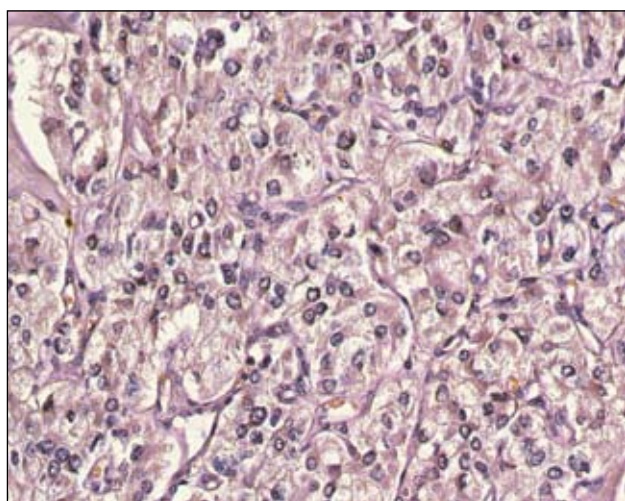


Рис. 5. Микрофото. Параганглиома. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Paraganglioma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$. Note: created by the authors



Рис. 6. КТ-ангиография органов брюшной полости после операции, артериальная фаза, фронтальная проекция.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. CT image of abdominal cavity after surgery, arterial phase, frontal projection. Note: created by the authors

онкологического консилиума рекомендовано динамическое наблюдение. На момент написания статьи срок составил 6 мес, общее состояние пациентки удовлетворительное, жалоб не предъявляет. По данным инструментального обследования (позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, УЗИ сосудов нижних конечностей) признаков рецидива и прогрессирования опухоли не выявлено, аллопротез проходимо (рис. 6).

Обсуждение

Параганглиома органа Цукеркандля – редкое заболевание. Хирургическое удаление опухоли остается единственным радикальным методом лечения. Несмотря на заметные успехи в молекулярно-генетическом понимании механизмов развития опухоли, в настоящее время нет четких гистологических критериев для определения потенциала злокачественности и метастазирования данных опухолей [3]. Ретроперитонеальные параганглиомы имеют синхронные метастазы примерно в 10 % случаев [3, 12]. Метастатические метастазы диагностируют после хирургического удаления опухоли примерно у 40 % больных [3, 12]. Наиболее часто забрюшинные параганглиомы метастазируют в легкие, лимфатические узлы, кости и селезенку [3, 12]. Более чем у 50 % радикально оперированных пациентов возникает локорегионарный рецидив заболевания [13]. Таким образом, радикальное хирургическое удаление опухоли имеет решающее

значение для достижения отдаленной безрецидивной и общей выживаемости [3, 13].

Орган Цукеркандля представляет собой группу параганглиев, расположенных в межаортакавальном промежутке и парааортально от верхней брыжеечной артерии до бифуркации аорты и является наиболее частым местом локализации забрюшинных параганглиом [12]. Близость расположения опухоли к МС обуславливает необходимость резекции последних *en block* с опухолью для достижения R0-резекции [3]. В мировой литературе существуют единичные сообщения о выполнении подобных расширенно-комбинированных сосудистых вмешательств [3, 6, 9, 10]. S.S. Krishnamurthy et al. [3] подчеркивают, что R0-резекция параганглиомы, в том числе с резекцией МС, является единственным радикальным способом лечения, поскольку химиотерапия и лучевая терапия не продемонстрировали значительных преимуществ в выживаемости.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность радикального хирургического лечения у пациентов с параганглиомами забрюшинного пространства, тесно прилежащими к МС. Подобные хирургические вмешательства напрямую влияют на отдаленные онкологические результаты лечения. Вовлечение в опухолевый процесс МС не должно являться противопоказанием к хирургическому лечению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mete O., Asa S.L., Gill A.J., Kimura N., de Krijger R.R., Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1): 90–114. doi: 10.1007/s12022-022-09704-6.
2. Eid M., Foukal J., Sochorová D., Tuček Š., Starý K., Kala Z., Mayer J., Němeček R., Trna J., Kunovský L. Management of pheochromocytomas and paragangliomas: Review of current diagnosis and treatment options. *Cancer Med.* 2023; 12(13): 13942–57. doi: 10.1002/cam4.6010.
3. Krishnamurthy S.S., Moorthy S., Muralidharan K., Raja A. Surgical Management of Paraganglioma of the Organ of Zuckerkandl with Combined Resection of the Aorta and Inferior Vena Cava with Bifurcation: A Case Report. *Vasc Specialist Int.* 2025; 41: 3. doi: 10.5758/vsi.240099.
4. Neumann H.P.H., Young W.F. Jr., Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019; 381(6): 552–65. doi: 10.1056/NEJMr1806651.
5. Baron E., Wu C.C., Gupta K., Wernberg J.A., Sheehan M.T., Sharma R. Robotic Resection in Succinate Dehydrogenase Subunit B (SDHB)-Mutated Hereditary Paraganglioma: A Case Report of Two Patients and A Literature Review. *Cureus.* 2024; 16(3): e56336. doi: 10.7759/cureus.56336.
6. Bacalbasa N., Balescu I., Tanase A., Brezean I., Vilcu M., Brasoveanu V. Successful Resection of a Non-functional Paraganglioma with Celiac Trunk Invasion Followed by Common Hepatic Artery Reimplantation – A Case Report and Literature Review. *In Vivo.* 2018; 32(4): 911–14. doi: 10.21873/in vivo.11328.
7. Tzikos G., Menni A., Cheva A., Pliakos I., Tsakona A., Apostolidis S., Iakovou I., Michalopoulos A., Papavramidis T. Composite Paraganglioma of the Celiac Trunk: A Case Report and a Comprehensive Review of the Literature. *Front Surg.* 2022; 9: 824076. doi: 10.3389/fsurg.2022.824076.
8. Hakariya T., Shida Y., Ito H., Ueda Y., Kurata H., Ohtsubo A., Miyata Y., Sakai H., Furusato B. Successful laparoscopic resection of a paraganglioma immediately behind the inferior vena cava and bilateral renal veins. *IJU Case Rep.* 2019; 2(5): 261–64. doi: 10.1002/iju5.12097.
9. Mannina E.M., Xiong Z., Self R., Kandil E. Resection of a catecholamine-elaborating retroperitoneal paraganglioma invading the inferior vena cava. *Case Rep Surg.* 2014; 837054. doi: 10.1155/2014/837054.
10. Srirangalingam U., Gunganah K., Carpenter R., Bhattacharya S., Edmondson S.J., Drake W.M. Pheochromocytoma and Paraganglioma Excision Involving the Great Vessels. *EJVES Short Rep.* 2017; 35: 1–6. doi: 10.1016/j.ejvsr.2017.02.002.
11. Расулов П.И., Муратов А.А., Кувшинов А.Г., Сонголов Г.И. Хирургическое лечение лейомиосарком нижней полой вены и ее притоков. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2022; 181(4): 52–60. [Rasulov R.I., Muratov A.A., Kuvshinov A.G., Songolov G.I. The experience of surgical treatment of leiomyosarcoma of the inferior vena cava and its tributaries. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2022; 181(4): 52–60. (in Russian)]. doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-52-60. EDN: MGDHSE.
12. Le H.D.T., Nguyen T.T.M.H., Pham A.V., Dang C.T., Nguyen T.T. Pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl. *Radiol Case Rep.* 2020; 16(2): 268–72. doi: 10.1016/j.radcr.2020.11.024. Erratum in: *Radiol Case Rep.* 2023; 18(4): 1643–44. doi: 10.1016/j.radcr.2023.01.017.
13. Parisien-La Salle S., Chbat J., Lacroix A., Perrotte P., Karakiewicz P., Saliba I., Le X.K., Olney H.J., Bourdeau I. Postoperative Recurrences in Patients Operated for Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Data Supporting Lifelong Surveillance. *Cancers (Basel).* 2022; 14(12): 2942. doi: 10.3390/cancers14122942.

Поступила/Received 29.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 12.08.2025

Принята к публикации/Accepted 20.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Расулов Родион Исмаилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 3520-6049. ORCID: 0000-0002-3671-1459.

Муратов Андрей Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; онколог отделения абдоминальной онкологии № 1 (хирургическое), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 1024-2409. ORCID: 0000-0003-3418-5034.

Кувшинов Артем Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 (хирургическое), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 2351-6580. ORCID: 0000-0003-3325-9433.

Пономаренко Анна Петровна, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0003-2933-1981.

Булытов Алексей Михайлович, рентгенолог отделения рентгенодиагностики, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0009-0001-9923-1751.

Малых Дмитрий Олегович, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0009-0009-6382-1969.

ВКЛАД АВТОРОВ

Расулов Родион Исмагилович: дизайн и концепция исследования с внесением ценного интеллектуального содержания.

Муратов Андрей Анатольевич: разработка концепции, проекта и дизайна работы, сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи.

Кувшинов Артем Геннадьевич: утверждение публикуемой версии статьи.

Пономаренко Анна Петровна: утверждение публикуемой версии статьи, создание иллюстраций.

Булытов Алексей Михайлович: утверждение публикуемой версии статьи, создание иллюстраций.

Малых Дмитрий Олегович: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

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: 27.03.25).

ABOUT THE AUTHORS

Rodion I. Rasulov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Deputy Chief Physician, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3671-1459.

Andrey A. Muratov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Department of Abdominal Oncology, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3418-5034.

Artem G. Kuvshinov, MD, PhD, Head of the Department of Abdominal Oncology, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3325-9433.

Anna P. Ponomarenko, MD, Anesthesiologist, Anesthesiology and Resuscitation Department № 1, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2933-1981.

Alexey M. Bulytov, MD, Radiologist, X-ray Diagnostics Department, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0009-0001-9923-1751.

Dmitry O. Malykh, MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Anesthesiology and Resuscitation Department № 1, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0009-0009-6382-1969.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rodion I. Rasulov: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey A. Muratov: study conception and design, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Artem G. Kuvshinov: final approval of the published version of the manuscript.

Anna P. Ponomarenko: final approval of the published version of the manuscript, creation of illustrations.

Alexey M. Bulytov: final approval of the published version of the manuscript, creation of illustrations.

Dmitry O. Malykh: drafting of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare 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 27/03/2025).

Для цитирования: Перминов Ю.В., Нефедов А.О., Мортада М.М., Кудряшов Г.Г., Кызылова Е.М., Ходырева О.В., Яблонский П.К. Особенности и подходы к лечению пациентов с сочетанием рака легкого и лимфопролиферативных заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-162-169
For citation: Perminov Yu.V., Nefedov A.O., Mortada M.M., Kudryashov G.G., Kyzyllova E.M., Khodyreva O.V., Yablonskiy P.K. Features and approaches to treating patients with concurrent lung cancer and lymphoproliferative disorders. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-162-169

ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ РАКА ЛЕГКОГО И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.В. Перминов¹, А.О. Нефедов¹, М.М. Мортада¹, Г.Г. Кудряшов¹,
Е.М. Кызылова¹, О.В. Ходырева¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Минздрава России

Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Аннотация

Актуальность. По данным эпидемиологических исследований, доля первично-множественных злокачественных новообразований составляет от 2 до 17 %. Сочетание рака легкого и лимфомы встречается до 15 % случаев среди всех сочетаний лимфопролиферативных заболеваний со злокачественными новообразованиями других органов. Общепринятой тактики диагностики и лечения данной группы пациентов на данный момент не существует. **Цель исследования** – представить серию клинических случаев, показывающих значимость персонализированного подхода в диагностике и лечении пациентов с сочетанием рака легкого и лимфопролиферативных заболеваний. **Описание клинических случаев.** Представлены два клинических случая синхронного выявления рака легкого и В-клеточной лимфомы. В обоих случаях при обследовании установлен диагноз первично-множественных злокачественных новообразований, что позволило определить оптимальную тактику лечения. **Заключение.** Рак легкого необходимо включать в дифференциальный диагноз при легочном поражении у больных хроническим лейкозом или лимфомой. Тщательное обследование и морфологическая верификация выявленных изменений у данной группы пациентов помогут определить правильную тактику лечения.

Ключевые слова: рак легкого, лимфома, лимфопролиферативные заболевания, первично-множественные злокачественные опухоли.

FEATURES AND APPROACHES TO TREATING PATIENTS WITH CONCURRENT LUNG CANCER AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

Yu.V. Perminov¹, A.O. Nefedov¹, M.M. Mortada¹, G.G. Kudryashov¹,
E.M. Kyzyllova¹, O.V. Khodyreva¹, P.K. Yablonskiy^{1,2}

¹Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia
2–4, Ligovsky Ave., Saint Petersburg, 191036, Russia

²Saint Petersburg State University
7–9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Background. Epidemiological studies show that the incidence of synchronous multiple primary malignant neoplasms ranges from 2 % to 17 %. The co-occurrence of lung cancer and lymphoma accounts for 15 % of all combinations of lymphoproliferative diseases with malignant neoplasms of other organs. Currently, there is no universally accepted diagnostic and treatment strategy for this patient group. **Objective:** to present a series of clinical cases demonstrating the significance of a personalized approach in the diagnosis and treatment of patients with the concurrent diagnosis of lung cancer and lymphoproliferative diseases. **Case reports.** We report two cases of synchronous lung cancer and B-cell lymphoma. In both cases, diagnosis of multiple primary malignancies guided optimal treatment strategies. **Conclusion.** Lung cancer should be included in the differential diagnosis of pulmonary lesions in patients with chronic leukemia or lymphoma. A thorough examination and morphological verification of the identified changes in this group of patients will help to choose the correct treatment strategy.

Key words: lung cancer, lymphoma, lymphoproliferative diseases, primary multiple malignant tumors.

Введение

По данным эпидемиологических исследований, доля первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗО) составляет от 2 до 17 % [1]. Согласно данным программы SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) Национального института рака США, количество пациентов с ПМЗО продолжает расти [2]. Увеличивается частота сочетания рака легкого и лимфомы. Известно, что рак легкого и неходжкинская лимфома ассоциируются с повышенным риском вторичного злокачественного новообразования в 36,7 и 10,95 % случаев соответственно [3]. По данным литературы, пациенты, получавшие химиолучевое лечение по поводу лимфомы, в дальнейшем подвергаются повышенному риску возникновения рака легкого [4–8]. Тем не менее синхронное выявление опухоли легкого и лимфомы встречается относительно редко. В литературе представлены единичные случаи [9–14]. В клинической практике наиболее часто диагностируется неходжкинская лимфома, при которой поражение органов грудной клетки встречается в 43 % случаев [14]. Сочетание лимфомы и рака легкого осложняет определение стадии N в классификации TNM, поскольку оба новообразования могут поражать внутригрудные лимфатические узлы. В данной статье приводятся два клинических случая синхронного выявления рака легкого и В-клеточной лимфомы.

Клинический случай 1

Мужчина, 58 лет, со стажем курения 37 пачка/лет госпитализирован в отделение торакальной хирургии в октябре 2022 г. Из анамнеза: с августа 2021 г. получает лечение по поводу диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы попу-ГСВ подтип IА ст. с поражением нижней челюсти, шейных лимфатических узлов справа, верхней доли левого легкого (рис. 1). На фоне терапии лимфомы (1 линия: R-Da-EPOCH № 6, 2 линия: R-BeGEV № 4), проводимой с августа 2021 г., при ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ отмечались положительная динамика в виде нивелирования образования щечной области справа с признаками репаративных

процессов нижней челюсти, снижения метаболической активности лимфатических узлов шеи и отрицательная динамика в виде нарастания накопления РФП в проекции образования вершины левого легкого в пределах 4 по шкале Deauville (рис. 2).

При выраженной положительной динамике в виде уменьшения размеров образования щечной области справа и лимфатических узлов шеи очаг в легком продолжал расти. На контрольном ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ через 5 мес определялось снижение метаболической активности образования вершины левого легкого до SUV_{max} 4.07 (ранее 6.29) с тенденцией к увеличению размеров до 22×15 мм (ранее 16×13 мм).

Клинические и рентгенологические данные позволили заподозрить рак легкого, который был расценен как cT1cN0M0 IА3 стадии. Выполнена МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием, которая показала гиповаскулярное солидное образование со спиклами в проекции вершины левого легкого, широко прилежащее к плевре, с неравномерным контрастированием (градиент концентраций в пределах 25 HU), с увеличением его размеров по сравнению с ПЭТ-КТ: $\sim 10 \times 11$ мм, $\sim 13 \times 14$ мм, $\sim 20 \times 24$ мм (рис. 3).

Пациенту выполнено хирургическое лечение в объеме расширенной верхней лобэктомии слева с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией через однопортовый видеоторакоскопический доступ. Макроскопически препарат состоял из доли легкого, размерами $18 \times 7,5 \times 3$ см, с участком ретракции плевры, размерами $3,5 \times 2$ см. На срезе в апикальной области верхней доли имеется опухоль, размерами $2,5 \times 1 \times 2,5$ см. При гистологическом исследовании выявлена инвазивная муцинозная аденокарцинома pT1cN0(0/18) (рис. 4.1). В 18 удаленных лимфатических узлах средостения признаков метастатического поражения рака легкого и лимфомы не выявлено. Опухолевых клеток в крае резекции бронха и висцеральной плевре не обнаружено. При иммуногистохимическом исследовании определялась позитивная реакция на CK7, фокально

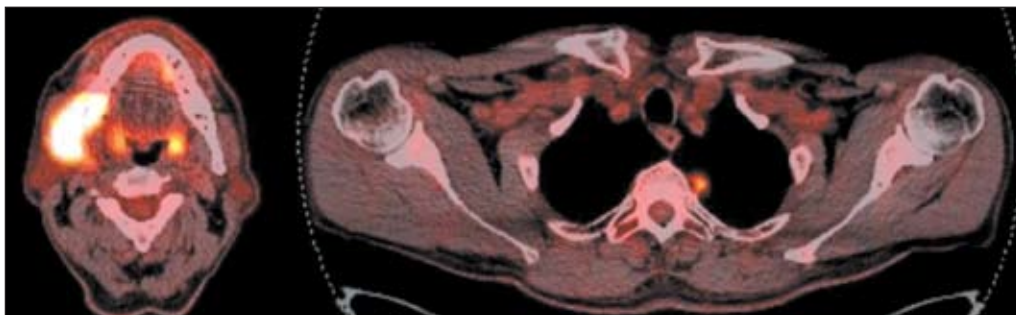


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (поражение нижней челюсти, шейных лимфатических узлов справа, верхней доли левого легкого при В-клеточной крупноклеточной лимфоме). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. PET/CT scan with ^{18}F -FDG (lesion of the lower jaw, cervical lymph nodes on the right, upper lobe of the left lung in large B-cell lymphoma). Note: created by the authors

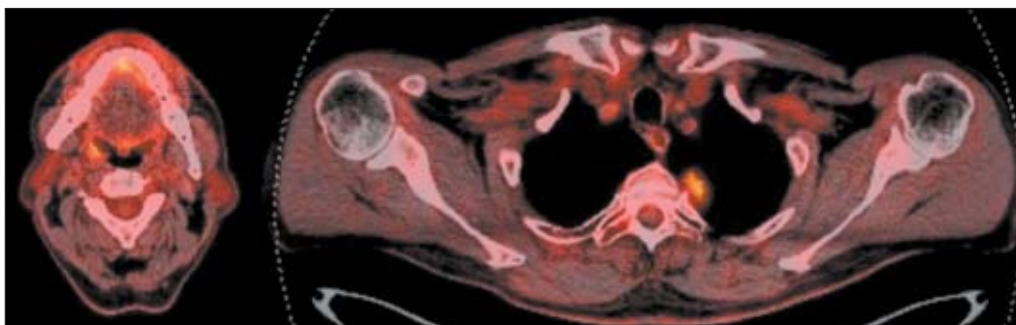


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (нивелирование образования щековой области справа с признаками репаративных процессов нижней челюсти, снижение метаболической активности лимфатических узлов шеи, накопление РФП в проекции образования вершины левого легкого). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. PET/CT with ^{18}F -FDG (leveling of the formation of the buccal region on the right with signs of reparative processes of the mandible, decreased metabolic activity of the lymph nodes of the neck, accumulation of RFP in the projection of the formation of the apex of the left lung). Note: created by the authors

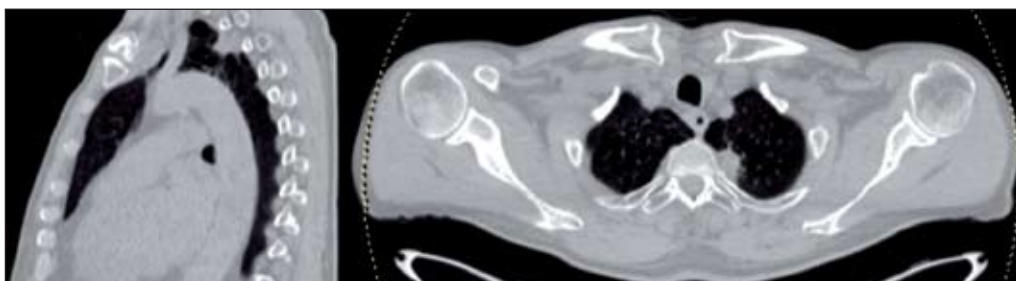


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки (гиповаскулярное солидное образование со спиклами в проекции вершины левого легкого, широко прилежащее к плевре). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. MSCT of the chest organs (hypovascular solid formation with spicules in the projection of the apex of the left lung, widely adjacent to the pleura). Note: created by the authors

позитивная на *cdx2*, негативная реакция на *TTF1*, *CK20*, негативная реакция на *PD-L1* в опухоли, что дало возможность определить опухоль как аденокарциному легкого (рис. 4.2). Молекулярно-генетический анализ не выявил мутаций в генах *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*.

После операции пациент регулярно проходил контрольные лучевые исследования. В течение 14 мес данных за рецидив или прогрессирование заболевания не выявлено.

Клинический случай 2

Мужчина, 63 лет, курящий в течение последних 30 лет, в августе 2023 г. отметил увеличение

шейных, затылочных, подмышечных, паховых лимфатических узлов. В связи с диффузной лимфаденопатией амбулаторно обследовался у врача-гематолога. По результатам гемограммы и проточной цитометрии установлен иммунофенотипический диагноз: В-клеточный хронический лимфолейкоз стадии В по классификации Binet.

При обследовании на МСКТ органов грудной, брюшной полостей, малого таза, шеи и головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием парамедиастинально в S1 левого легкого выявлено периферическое образование солидного типа, с бугристым контуром, размерами 15×14 мм, плотностью $+18$ HU, с градиентом плотности

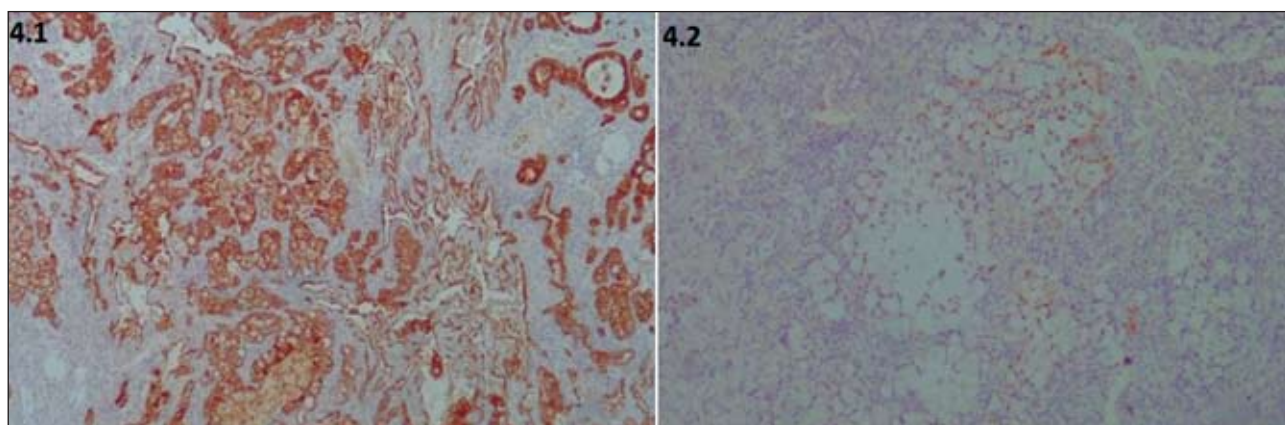


Рис. 4. Микрофото. Муцинозная аденокарцинома верхней доли левого: 4.1 – позитивное окрашивание аденокарциномы на Sc7, $\times 200$; 4.2. – окрашивание опухолевых клеток cdx2, $\times 200$. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. Microphoto. Mucinous adenocarcinoma of the upper lobe of the left lung: 4.1 – positive adenocarcinoma staining at Sc7, $\times 200$; 4.2 – CDX2 tumor cell staining, $\times 200$. Note: created by the authors

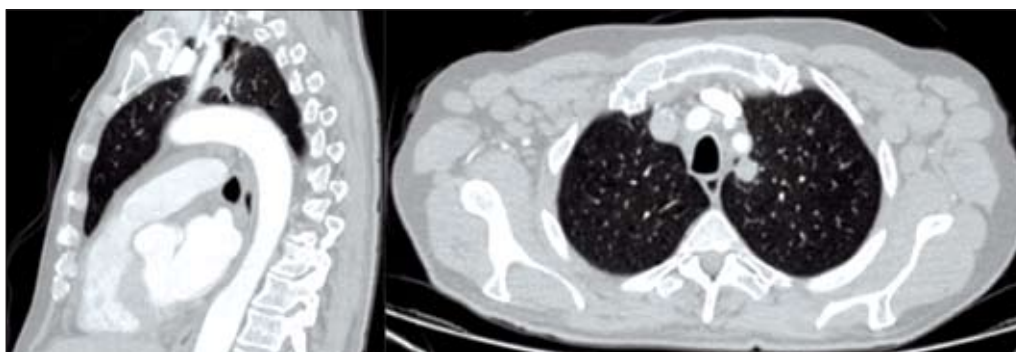


Рис. 5. МСКТ органов грудной полости (слева в верхней доле образование солидного типа, с бугристым контуром, размерами 15 $\times$ 14 мм, плотностью +18HU, с градиентом плотности при контрастировании +20+25HU).
 Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. MSCT of the thoracic cavity organs (on the left in the upper lobe, a solid-type formation with a bumpy contour, measuring 15 $\times$ 14 mm, density +18HU, with a density gradient when contrasting +20+25HU). Note: created by the authors



Рис. 6. МСКТ органов грудной полости (лимфопролиферативный процесс с вовлечением внутригрудных, аксиллярных, шейных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, узлов малого таза, гепатоспленомегалия).
 Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. MSCT of the thoracic cavity (lymphoproliferative process involving intrathoracic, axillary, cervical, intra-abdominal and retroperitoneal lymph nodes, pelvic nodes, hepatosplenomegaly). Note: created by the authors

при контрастировании +20+25 HU (рис. 5). Лимфопролиферативный процесс с вовлечением внутригрудных, аксиллярных, шейных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, узлов малого таза, гепатоспленомегалия (рис. 6).

После консультации торакального хирурга в конце октября 2023 г. пациент госпитализирован в отделение торакальной онкологии. Рентгеноло-

гические данные позволили заподозрить сочетание рака легкого и лимфомы. По классификации TNM 8-го пересмотра рак легкого был расценен как cT1bN0M0 IA2 стадии. Из-за анатомического расположения образования и его небольших размеров было принято решение воздержаться от трансбронхиальной или трансторакальной биопсии с целью верификации. Первым этапом паци-

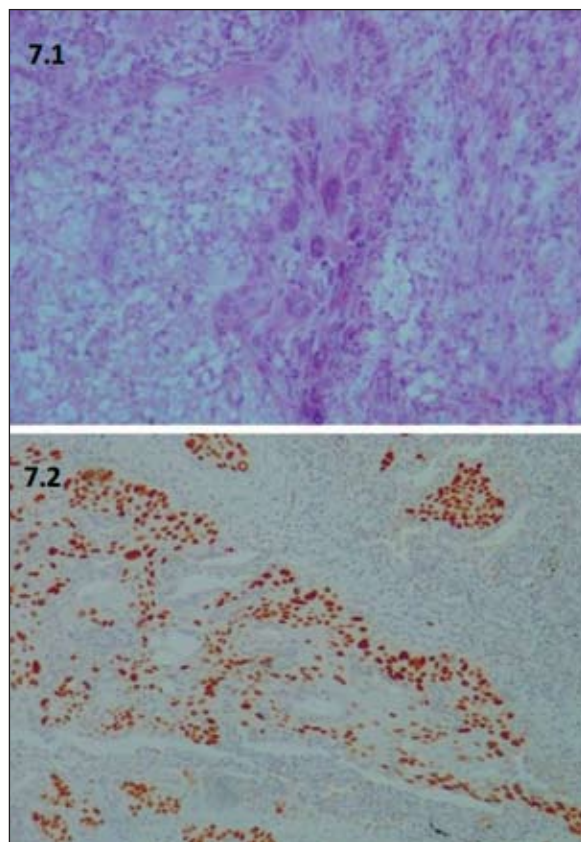


Рис. 7. Микрофото. Плоскоклеточный рак: 7.1 – крупные полигональные клетки с широкой эозинофильной цитоплазмой, полиморфными ядрами, заметными межклеточными мостиками. Замороженный срез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$;

7.2 – опухолевые клетки экспрессируют p63, $\times 200$.
Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Microphoto. Squamous cell carcinoma: 7.1 – large polygonal cells with a wide eosinophilic cytoplasm, polymorphic nuclei, and prominent intercellular bridges. Frozen slice. Hematoxylin-eosinophilic staining, $\times 400$; 7.2 – tumor cells express p63, $\times 200$. Note: created by the authors

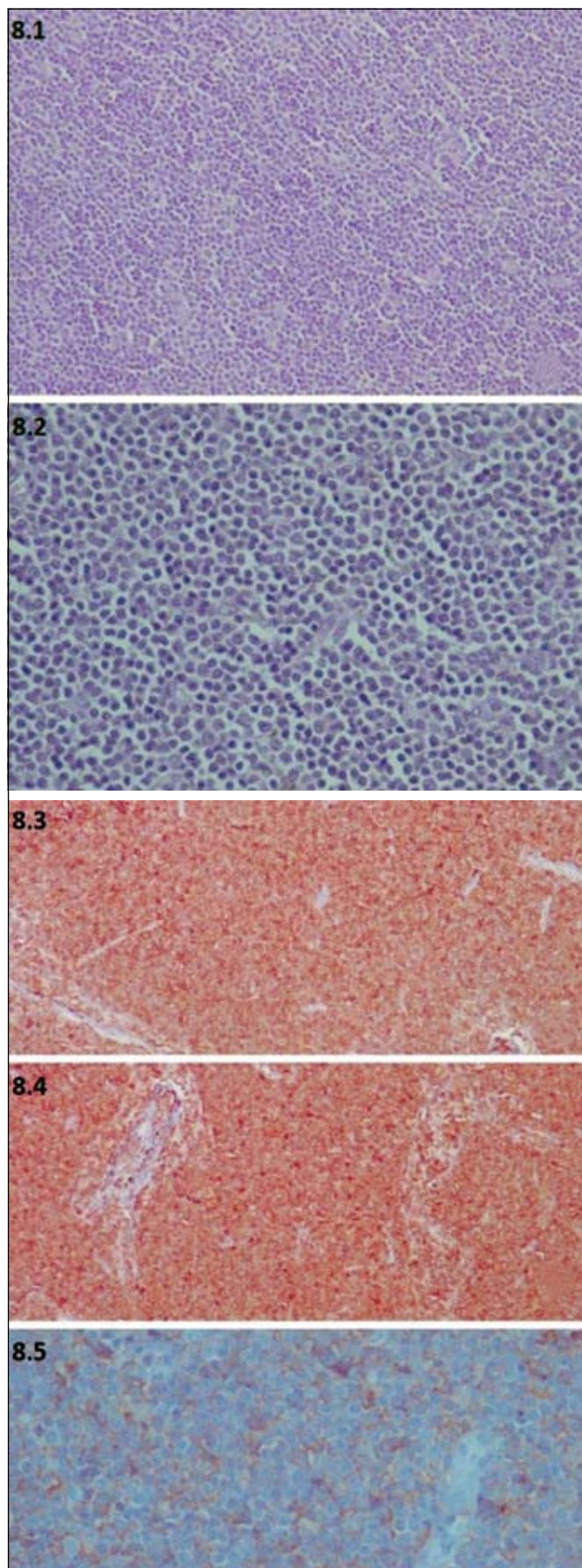


Рис. 8. Микрофото. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов: 8.1 – внутригрудной лимфоузел с полной утратой архитектоники, диффузной инфильтрацией относительно мономорфной популяцией лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; 8.2 – популяция опухолевых клеток представлена лимфоцитами со скудной цитоплазмой, среди которых расположены клетки с овальными ядрами, центрально расположенными ядрышками (параиммунобласты). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; 8.3 – опухолевые клетки экспрессируют CD20, $\times 200$; 8.4 – экспрессия CD5, $\times 200$; 8.5 – окрашивание мембраны В-клеток на CD23, $\times 400$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. Microphoto. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma: 8.1 – an intrathoracic lymph node with a complete loss of architectonics, diffuse infiltration by a relatively monomorphic population of lymphocytes. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$; 8.2 – the population of tumor cells is represented by lymphocytes with scanty cytoplasm, among which there are cells with oval nuclei, centrally located nucleoli (paraimmunoblasts). Hematoxylin-eosin staining, $\times 400$; 8.3 – tumor cells express CD20, an increase $\times 200$; 8.4 – CD5 expression, $\times 200$;

8.5 – staining of the B cell membrane on CD 23, $\times 400$.

Note: created by the authors

енту выполнены хирургическое лечение в объеме тотального удаления образования посредством атипичной резекции S1 верхней доли левого легкого через однопортовый видеоторакоскопический доступ и хирургическое стадирование посредством тонкоигльной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения под контролем медиастиноскопического ультразвукового исследования.

В удаленном участке легочной ткани, размерами 7×3×2,5 см, с беловатой, неравномерно уплотненной плеврой макроскопически выявлена опухоль, размерами 15×10×10 мм, представленная пластами полигональных клеток с эозинофильной цитоплазмой, крупными ядрами, участками ороговения, без признаков инвазии в висцеральную плевру (рис. 7.1). При иммуногистохимическом исследовании определялись крупные полигональные клетки с широкой эозинофильной цитоплазмой, полиморфными ядрами, заметными межклеточными мостиками. Опухолевые клетки экспрессировали p63, негативная реакция на PD-L1. Патоморфологические исследования позволили верифицировать опухоль как умеренно дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак pT1b (рис. 7.2). В аспирационных биоптатах, взятых из стандартных локализаций (лимфатические узлы 4R, 7, 4L групп), морфологическая картина соответствовала индолентной лимфоме. Установлен клинический диагноз: периферический плоскоклеточный рак верхней доли левого легкого pT1bcN0M0 IA2 стадии, и вторым этапом выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме расширенной верхней лобэктомии слева с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией через однопортовый видеоторакоскопический доступ.

Макропрепарат представлял собой фрагмент легочной ткани, размерами 13×13×2,5 см, эластичной консистенции с операционными швами. В границах резекции и во всем представленном препарате элементов опухоли не обнаружено. Во всех удаленных лимфатических узлах (n=39) гистологическая картина соответствовала лимфоме (рис. 8.1, 8.2). Иммуногистохимическое исследование показало, что структура лимфоузлов утрачена за счет диффузной инфильтрации лимфоцитами с позитивной реакцией клеток на CD20, CD23, CD5, bcl2, Pax5 и негативной реакцией на CD3, CD10, CyclinD1, bcl6. Индекс пролиферации Ki-67 составил 27 % (рис. 8.3, 8.4, 8.5). Полученные данные подтвердили В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов.

Ранний послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Пациент выписан на 6-е сутки после операции для продолжения лечения у онкогематолога и динамического наблюдения в соответствии с действующими национальными рекомендациями по раку легкого.

Обсуждение

Вопрос о том, предрасполагает ли наличие одного злокачественного новообразования к развитию второго в другом органе, не является новым [15]. В 1947 г. А. Videbaek пришел к выводу, что частота сочетания лейкоза и рака другого органа у одного пациента «настолько высока, что это не может быть простой случайностью» [16]. С.Г. Моертел, А.В. Нэгедорн считали, что «у пациентов с лейкозом или лимфомой при обнаружении признаков или симптомов очагового злокачественного образования выявленные изменения следует рассматривать как другое первичное поражение, пока патологоанатомическое исследование не докажет обратное» [17]. В 1978 г. Н.И. Libshitz et al. проанализировали истории болезней пациентов, проходивших лечение с 1961 по 1972 г., с диагнозами хронический лейкоз или лимфома. Период наблюдения продолжался до августа 1976 г. Авторы сообщили, что из 684 больных хроническим лейкозом у 19 впоследствии развился рак легкого, а из 2 708 больных лимфомой – в 23 случаях [15]. В 2020 г. Y. Chinen et al. [4] опубликовали данные о частоте второго рака после иммунохимиотерапии неходжкинской В-клеточной диффузной лимфомы. У 58 из 809 наблюдаемых пациентов, получавших лечение по поводу лимфомы, в дальнейшем диагностировано злокачественное новообразование другого органа. Доля возникновения рака легкого составила около 15 % – в 9 из 58 случаев. Согласно данным литературы, частота сочетания опухоли легкого и лимфомы невелика. Синхронное выявление встречается реже. Несмотря на это, приведенные в данной статье клинические случаи показывают, что рак легкого должен включаться в дифференциальный диагноз при легочном поражении у больных хроническим лейкозом или лимфомой. В случае, когда на фоне химиолучевой терапии лимфомы выявляется, остается стабильным или продолжает расти очаг в легком, следует подумать, не являются ли эти изменения опухолью иной природы, в частности раком легкого. Тщательное обследование и морфологическая верификация выявленных изменений у данной группы пациентов помогут определить правильную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vogt A., Schmid S., Heinemann K., Frick H., Herrmann C., Cerny T., Omlin A. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. ESMO Open. 2017; 2(2): e000172. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
2. Altekruze S.F., Kosary C.L., Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Waldron W., Ruhl J., Howlader N., Tatalovich Z., Cho H., Mariotto A., Eis-

ner M.P., Lewis D.R., Cronin K., Chen H.S., Feuer E.J., Stinchcomb D.G., Edwards B.K. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. Bethesda, MD. URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on Nov. 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. [Internet]. [cited 01.03.2025].

3. Xu F., Liang Y., Mo W.B., Yan X.J., Zhang R. Concurrent lung adenocarcinoma and bladder diffuse large B-cell lymphoma: a case report

and literature review. *J Int Med Res.* 2022; 50(2): 3000605221081672. doi: 10.1177/03000605221081672.

4. Chinen Y, Tanba K, Takagi R, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura K, Fuchida S.I., Kiyota M., Nakao M., Tsukamoto T., Shimura Y., Kobayashi T., Horiike S., Wada K., Shimazaki C., Kaneko H., Kobayashi Y., Taniwaki M., Yokota I., Kuroda J.; Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators. Second primary malignancy after rituximab-containing immunochemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2020; 61(14): 3378–86. doi: 10.1080/10428194.2020.1811862.

5. Yamada T., Shinohara K., Takeda K., Kameda N., Katsuki K., Ariyoshi K., Kamei T. Second lung adenocarcinoma after combination chemotherapy in two patients with primary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol.* 1999; 29(4): 226–28. doi: 10.1093/jjco/29.4.226.

6. Konits P.H., Aisner J., Whitacre M., Wiernik P.H. Lung cancer as a complication of prolonged survival in patients with lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1982; 10(4): 331–38. doi: 10.1002/mpo.2950100403.

7. List A.F., Doll D.C., Greco F.A. Lung cancer in Hodgkin's disease: association with previous radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1985; 3(2): 215–21. doi: 10.1200/JCO.1985.3.2.215.

8. van Leeuwen F.E., Somers R., Taal B.G., van Heerde P., Coster B., Doezeman T., Huisman S.J., Hart A.A. Increased risk of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1989; 7(8): 1046–58. doi: 10.1200/JCO.1989.7.8.1046.

9. Fukaura A., Tazawa H., Fujii H., Nakatani K., Katsura T., Mochizuki T., Mizuno M., Takahashi T., Tsuruoka N. Synchronous cancer of squamous cell carcinoma of the lung and lymphocytic leukemia (B-cell type): a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 1992; 22(3): 210–15.

10. Graziano F., Cellerino R., Menestrina F., Nicoli N., Gramazio A., Latini L., Piga A. Synchronous primary hepatic lymphoma and epidermoid lung carcinoma treated with chemotherapy and surgery. *Am J Clin Oncol.* 1995; 18(3):194–98. doi: 10.1097/00000421-199506000-00003.

11. Koschmieder S., Fauth F., Kriener S., Hoelzer D., Seipelt G. Effective treatment of simultaneous small cell lung cancer and B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43(3): 645–47. doi: 10.1080/10428190290012209.

12. Fonseca D., Musthala B., Ahmed F., Murthy S.S., Raju K.V. A tale of synchronous lung carcinoma and diffuse large B-cell lymphoma of ileum: A rare combination. *Lung India.* 2015; 32(4): 398–401. doi: 10.4103/0970-2113.159598.

13. Yohannan B., Sridhar A., Kachira J.J., AlJumaili Z. Synchronous Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma of the Lung and Mixed Cellularity Hodgkin Lymphoma of the Nasopharynx. *Cureus.* 2022; 14(12): e32885. doi: 10.7759/cureus.32885.

14. Fujii M., Shirai T., Asada K., Saito Y., Hirose M., Suda T. Synchronous diffuse large B-cell lymphoma and squamous cell lung carcinoma. *Respirol Case Rep.* 2014; 2(1): 33–35. doi: 10.1002/rcr2.40.

15. Libshitz H.I., Zornoza J., McLarty J.W. Lung cancer in chronic leukemia and lymphoma. *Radiology.* 1978; 127(2): 297–300. doi: 10.1148/127.2.297.

16. Videbaek A. Heredity in Human Leukemia and Its Relationship to Cancer. Copenhagen, Arnold Busch. 1947. pp 82–91.

17. Moertel C.G., Hagedorn A.B. Leukemia or lymphoma and coexistent primary malignant lesions: a review of the literature and a study of 120 cases. *Blood.* 1957; 12(9): 788–803.

Поступила/Received 29.03.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 06.06.2025

Принята к публикации/Accepted 29.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Перминов Юрий Викторович, онколог, торакальный хирург, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0009-3674-876X.

Нефедов Андрей Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6228-182X.

Мортада Махмуд Мустафа, онколог, торакальный хирург, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-5838-6861.

Кудряшов Григорий Геннадиевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела пульмонологии и центра торакальной хирургии, торакальный хирург высшей категории, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2810-8852.

Кызылова Екатерина Михайловна, онколог, торакальный хирург, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0008-6485-1169.

Ходырева Ольга Валерьевна, патологоанатом отделения патологической анатомии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-8437-4891.

Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; проректор, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4385-9643.

ВКЛАД АВТОРОВ

Перминов Юрий Викторович: разработка концепции и дизайн научной работы, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи.

Нефедов Андрей Олегович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мортада Махмуд Мустафа: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кудряшов Григорий Геннадиевич: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кызылова Екатерина Михайловна: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ходырева Ольга Валерьевна: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Яблонский Петр Казимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом случае № 1: 07.03.23; дата подписания в клиническом случае № 2: 27.03.24).

ABOUT THE AUTHORS

Yuriy V. Perminov, MD, Oncologist, Thoracic Surgeon, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0009-3674-876X.

Andrei O. Nefedov, MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Thoracic Oncology, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6228-182X.

Makhmud M. Mortada, MD, Oncologist, Thoracic Surgeon, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5838-6861.

Grigoriy G. Kudryashov, MD, PhD, Leading Researcher, Head of the Department of Pulmonology and Thoracic Surgery Center, Thoracic Surgeon of the highest category, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2810-8852.

Ekaterina M. Kyzylova, MD, Oncologist, Thoracic Surgeon, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-6485-1169.

Olga V. Khodyreva, MD, Anatomic Pathologist of the first category, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8437-4891.

Petr K. Yablonskiy, MD, DSc, Professor, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; Vice-Rector, Professor, Department of Hospital Surgery, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4385-9643.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuriy V. Perminov: study conception and design, data collection, analysis and interpretation, writing of the manuscript.

Andrei O. Nefedov: study conception, research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Makhmud M. Mortada: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Grigoriy G. Kudryashov: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina M. Kyzylova: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Olga V. Khodyreva: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Petr K. Yablonskiy: research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript for publication.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from patients for the publication of descriptions of clinical cases and publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (date of signing in clinical case No. 1 – 07/03/2023; date of signing in clinical case No. 2 – 27/03/2024).

Для цитирования: Валишин В.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Абдеев Р.Р., Уразин Р.Р., Мусин Ш.И., Валишина Л.А., Згоников В.И., Аюпов Р.Т., Старцев-Светличный И.Н. Конверсионная лекарственная терапия в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-170-177

For citation: Valishin V.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Abdeev R.R., Urazin R.R., Musin Sh.I., Valishina L.A., Zgonikov V.I., Ayupov R.T., Startsev-Svetlichny I.N. Conversion therapy for hepatocellular carcinoma: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-170-177

КОНВЕРСИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.А. Валишин¹, К.В. Меньшиков¹, А.В. Султанбаев¹, Р.Р. Абдеев¹,
Р.Р. Уразин¹, Ш.И. Мусин¹, Л.А. Валишина², В.И. Згоников³, Р.Т. Аюпов¹,
И.Н. Старцев-Светличный¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан

Россия, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1

²Клинико-диагностический центр «МЕДСИ-ПроМедицина»

Россия, 450092, г. Уфа, ул. Авроры, 18

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

Введение. В настоящее время комбинация препаратов атезолизумаба и бевацизумаба рекомендована для первой линии терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Накопленный мировой и отечественный опыт применения данного метода лечения позволяет утверждать, что он значительно улучшает общий прогноз заболевания. Обсуждается возможность применения комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной терапии при исходно распространенной или функционально нерезектабельной ГЦК. **Цель исследования** – оценить возможность применения комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной лекарственной терапии ГЦК. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай конверсионной лекарственной терапии функционально нерезектабельной ГЦК правой доли печени. В связи с недостаточным объемом остающейся паренхимы печени (менее 25 %) выполнение правосторонней гемигепатэктомии признано нецелесообразным. На начальном этапе лечения проведено 20 курсов конверсионной лекарственной терапии по схеме атезолизумаб + бевацизумаб, которая сопровождалась минимальным количеством нежелательных явлений. В дальнейшем с учетом частичного ответа опухоли на противоопухолевую терапию выполнено радикальное оперативное вмешательство в объеме резекции S7–8. При гистологическом исследовании операционного материала констатирован полный патоморфологический ответ. **Заключение.** Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной терапии при ГЦК, которая обеспечила выполнение радикальной резекции печени и полный патоморфологический ответ. Полученный опыт подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, атезолизумаб + бевацизумаб, конверсионная терапия, радикальное хирургическое лечение, полный патоморфологический ответ.

CONVERSION THERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A CASE REPORT

V.A. Valishin¹, K.V. Menshikov¹, A.V. Sultanbaev¹, R.R. Abdeev¹,
R.R. Urazin¹, Sh.I. Musin¹, L.A. Valishina², V.I. Zgonikov³, R.T. Ayupov¹,
I.N. Startsev-Svetlichny¹

¹Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan
73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

²Clinical and diagnostic center "MEDSI-ProMedicine"
18, Aurora St., Ufa, 450092, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Abstract

Currently, the combination of atezolizumab and bevacizumab is recommended for first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). The accumulated world experience of using this treatment modality allows us to state that it significantly improves the overall prognosis of the disease. **The aim of the study** was to evaluate the feasibility of using the combination of atezolizumab + bevacizumab as a conversion therapy for HCC. **Case presentation.** We report a case of conversion therapy for initially unresectable right-lobe HCC. Due to the insufficient volume of the remaining liver parenchyma (less than 25 %), right-sided hemihepatectomy was considered inappropriate. At the initial stage of treatment, 20 courses of conversion therapy with the atezolizumab + bevacizumab regimen were administered, which was accompanied by a minimum number of adverse events. Subsequently, taking into account the partial response of the tumor to antitumor therapy, radical surgery involving the resection of liver segment S7–8 was performed. Histological examination of the surgical specimen revealed a complete pathological response. **Conclusion.** This case report demonstrates the efficacy of atezolizumab + bevacizumab combination as a conversion therapy for HCC, resulting in complete pathological response. The experience gained emphasizes the need for further research in this area.

Key words: hepatocellular carcinoma, atezolizumab + bevacizumab, conversion therapy, radical surgical treatment, complete pathological response.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из самых агрессивных видов злокачественных новообразований (ЗНО). Она занимает 7-е место по распространенности среди всех видов ЗНО и является одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний. Высокий уровень смертности связан с поздней диагностикой и агрессивным течением заболевания. Часто ГЦК развивается на фоне цирроза или хронического заболевания печени [1].

Гепатоцеллюлярная карцинома часто проявляет резистентность к такой системной терапии, как химиотерапия, что делает сложным ее лечение. Многочисленные клинические исследования подчеркивают высокую агрессивность ГЦК и низкую неэффективность традиционных методов лечения. Основным методом лечения ГЦК является радикальная операция, к сожалению, в большинстве случаев пациенты не могут рассчитывать на радикальное хирургическое лечение ввиду местного распространения опухоли, нарушения функции печени или сопутствующей патологии. Эта группа пациентов может рассчитывать на такие методы лечения, как локорегионарная терапия (например, трансартериальная химиоэмболизация, чрескожная абляция) и/или системная терапия, отдаленная эффективность которых остается достаточно низкой [2].

Конверсионная лекарственная терапия позволяет улучшить показатели резектабельности и отдаленные результаты при таких ЗНО, как колоректальный рак, рак молочной железы, легкого. Однако в стандарты лечения ГЦК проведение неoadъювантной терапии не входит. Сорафениб, ингибитор тирозинкиназы, является первым препаратом для системной терапии ГЦК, он оставался единственной опцией для лечения распространенной ГЦК более десятилетия, пока исследование REFLECT не продемонстрировало эффективность другого ингибитора тирозинкиназы – ленватиниба [3–5]. Однако при использовании сорафениба или ленватиниба медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 12–14 мес.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) доказали свою эффективность при многих солидных опухолях. Благодаря взаимодействию в иммунных контрольных точках опухолевые клетки могут ингибировать Т-клетки и уклоняться от иммунной системы, ИКТ блокируют это взаимодействие и восстанавливают нормальную функцию Т-клеток [6, 7]. Применение ИКТ открыло новую эру в лечении распространенной ГЦК. В исследовании IMbrave150 у пациентов с распространенной ГЦК показано улучшение ОВ при терапии комбинацией атезолизумаб (ингибитор PD-L1) +

бевацизумаб (ингибитор рецептора фактора роста эндотелия сосудов, VEGFR) в сравнении с сорафенибом [8]. Эта комбинация зарегистрирована в качестве терапии первой линии при распространенной ГЦК [9]. Исследование HIMALAYA продемонстрировало эффективность тремелидумаба и дурвалумаба для пациентов с распространенной ГЦК, эта комбинация также одобрена в качестве терапии первой линии [10].

Учитывая полученные результаты в исследованиях ИКТ при распространенной ГЦК, рассматриваются возможности применения данных препаратов при неоадьювантной и адьювантной терапии [11, 12]. А.О. Kaseb et al. [13] провели открытое исследование фазы II, сравнивающее периоперационные режимы ниволумаба (анти-PD-1) и комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (анти-CTLA-4) у пациентов с резектабельной ГЦК. Из 27 пролеченных пациентов 20 перенесли резекцию печени. Следует отметить, что отказы от хирургического вмешательства не были вызваны токсичностью, больные не оперировались в связи с прогрессированием заболевания (n=4), невозможностью проведения резекции печени (n=2) и наличием спасечной болезни (n=1). Частота патологического ответа при комбинированной терапии составила 27 % против 33 % – при монотерапии ниволумабом. Однако отдаленные результаты были лучше в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ниволумабом, медиана ВБП составила – 19,4 и 9,4 мес соответственно [13]. Данное исследование продолжается, результаты промежуточного анализа были представлены ASCO в 2022 г. Среди 15 пациентов у 1 (7 %) было нежелательное явление III степени, связанное с лечением. Среди 13 пациентов, у которых были таргетные очаги по RECIST, частота объективного ответа составила 23 %, частота контроля заболевания – 92 %. В 9 случаях исследован патоморфологический ответ, в 7 (78 %) наблюдениях подтверждена частичная регрессия, полный ответ был у 2 (22 %) пациентов.

Недавно опубликован метаанализ применения ИКТ в неоадьювантном режиме при ГЦК [14], который включал результаты 4 опубликованных исследований, а также 5 исследований, которые были доступны только в виде тезисов конференций [15–17]. По данным метаанализа, применение ИКТ в качестве неоадьювантной терапии ГЦК давало выигрыш в безрецидивной выживаемости и частоте патоморфологических ответов.

Таким образом, в литературе активно обсуждается возможность применения ИКТ в качестве конверсионной терапии при ГЦК. Мы приводим клиническое наблюдение конверсионной лекарственной терапии в режиме атезолизумаб + бевацизумаб у пациента с ГЦК с последующим хирургическим лечением.

Описание клинического случая

У пациента Б., 69 лет, в ноябре 2022 г. во время диспансеризации при КТ органов грудной и брюшной полости выявлено объемное образование в правой доле печени. Пациент дообследован в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера, где по данным КТ с контрастированием (20.01.23) описывалось гипervasкулярное образование в правой доле печени (рис. 1).

Функциональный статус по ECOG на момент обследования – 1 балл, уровень АФП – 2,07 МЕ/мл. По данным ФГДС (10.03.23): хронический атрофический гастрит, варикозного расширения вен пищевода не выявлено. В лабораторных показателях клинически значимых изменений не выявлено. Также не отмечено неконтролируемой артериальной гипертензии и аутоиммунных заболеваний. С целью верификации диагноза 31.03.23 проведена биопсия печени под КТ-контролем. Гистологическое заключение: гепатоцеллюлярная карцинома (рис. 2).

Таким образом, установлен диагноз: Гепатоцеллюлярный рак, IIIA (cT3N0M0) стадия. Стадия по BCLC – B. Класс по Child–Turcotte–Pugh A. На момент исследования опухоль являлась нерезектабельной, поскольку при планировании правосторонней гемигепатэктомии оставшийся объем печени был менее 25 % от первоначального, что является критическим показателем для поддержания жизнеспособности печени в послеоперационном периоде. На онкологическом консилиуме решено начать лечение с системной противоопухолевой терапии комбинацией: атезолизумаб, в дозе 1200 мг, и бевацизумаб, в дозе 15 мг/кг.



Рис. 1. КТ органов брюшной полости. В S7 печени определяется гипervasкулярное образование с нечеткими неровными контурами, размерами 63×56×49 мм, с наличием псевдокапсулы в отсроченную фазу, плотность +40 – +47 HU, контраст накапливает неоднородно до +94 HU.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. CT of the abdomen. In segment 7 of the liver, a hypervascular lesion, measuring 63×56×49 mm, with indistinct irregular contours, is visualized. There is a pseudocapsule with delayed, heterogeneous, positive contrast enhancement (density +40 to +47 HU, with accumulations up to +94 HU).

Note: created by the authors

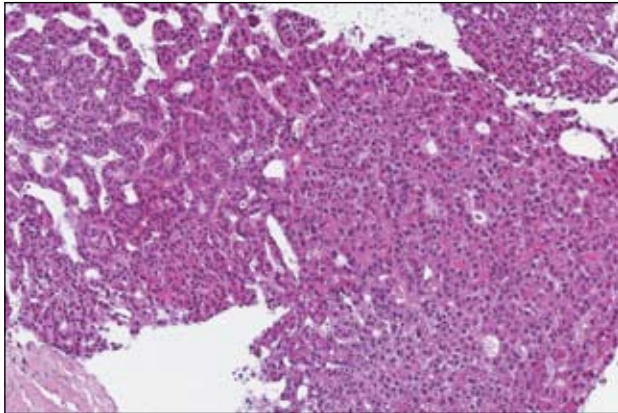


Рис. 2. Микрофото. Опухоль трабекулярного строения представлена клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, расположенными в 2–3 слоя. Ядра крупные с ядрышками, единичные фигуры митоза.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. The tumor has a trabecular structure consisting of cells with abundant eosinophilic cytoplasm arranged in 2–3 layers. Nuclei are large with nucleoli, individual mitotic figures are present. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$.

Note: created by the authors

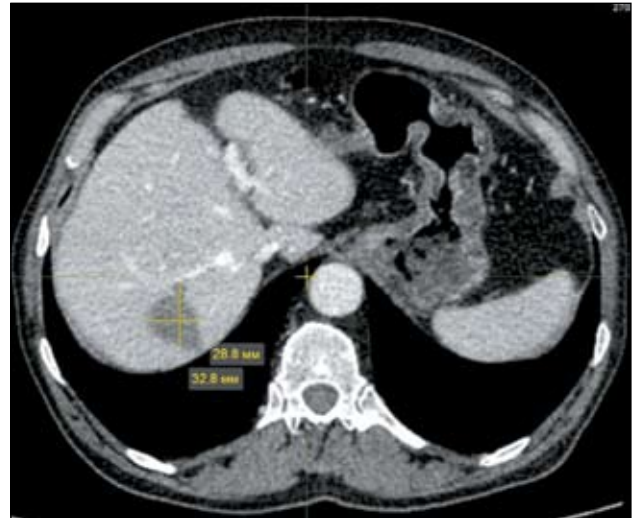


Рис. 3. КТ от 27.05.24. В S7 печени определяется образование с нечеткими неровными контурами, размерами 28,8 $\times$ 32,8 мм. Частичный ответ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. CT scan (May 27, 2024). In segment 7 of the liver, an ill-defined mass is detected with dimensions of 28.8 $\times$ 32.8 mm. A partial response. Note: created by the authors

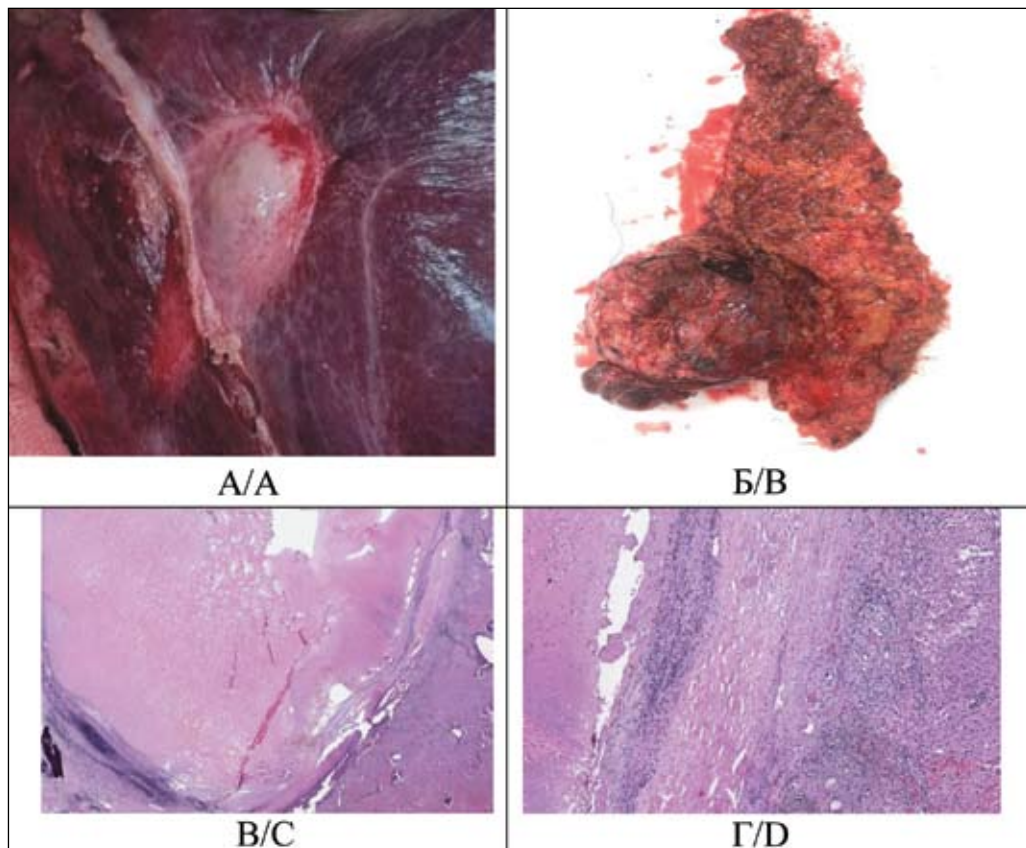


Рис. 4. А. Поверхность печени с кистозной опухолью. Б. Макропрепарат. Резецированные S7–8 правой доли печени. В. Микрофото. Обширный очаг некроза опухоли в печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Г. Микрофото. Зона некроза опухоли и сохранной печеночной ткани, разделенные зоной фиброза с демаркационным лимфо-лейкоцитарным воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. A. Surface of the liver with cystic tumor. B. Macrospecimen. Resected S7–8 of the right lobe of the liver. C. Microphoto. Extensive necrosis in the liver tumor. Hematoxylin-eosin stain, $\times 40$. D. Microphoto. Areas of tumor necrosis and preserved hepatic tissue separated by fibrotic zones with demarcating lympho-leukocytic inflammatory infiltrate. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 100$.

Note: created by the authors

В период с 11.04.23 по 5.05.24 проведено 20 курсов комбинированной терапии в указанном режиме. После первых 4 курсов зарегистрирован частичный ответ (уменьшение размера очага с 63 мм до 41 мм). На фоне терапии отмечен гипотиреоз I степени, который купирован заместительной терапией L-тироксина. При оценке эффективности лечения после 20 курсов по данным КТ от 27.05.24 зарегистрирована частичная регрессия опухоли (рис. 3). С учетом полученных данных решено провести оперативный этап комбинированного лечения.

30.07.24 выполнено радикальное оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, резекция печени S7–8, лимфаденэктомия гепатодуодальной связки (рис. 4 А, Б). Послеоперационный период по шкале Clavien–Dindo соответствовал I классу. Отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ до 3 верхних границ нормы.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала – киста печени с некрозами. В лимфатических узлах – реактивная гиперплазия. Таким образом, констатирован полный патоморфологический ответ (рис. 4 В, Г). С учетом полученных данных терапию комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб решено не продолжать. Пациент направлен на динамическое наблюдение.

Обсуждение

Достижения в области методов диагностики увеличили количество пациентов с ГЦК, у которых диагноз устанавливается на ранних стадиях, что позволяет провести радикальное лечение [18, 19]. Резекция печени, трансплантация и абляция являются методами, позволяющими излечить пациентов с ГЦК [19–21]. Однако риск прогрессирования после радикального лечения остается высоким, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составляют от 40 до 70 % [21].

В представленном клиническом наблюдении у пациента диагностирована локализованная форма ГЦК, при которой показано хирургическое лечение, но противопоказанием для правосторонней гемигепатэктомии явился недостаточный объем остающейся паренхимы печени. Мы не рассматривали вопрос о неоадьювантной ТАХЭ для пациентов с ГЦК, которым запланирована резекция или трансплантация печени, т.к. роль данного метода неоднозначна. В ретроспективном исследовании K.T. Lee et al. [22] оценивались результаты неоадьювантной ТАХЭ. Частота рецидивов была выше в группе ТАХЭ с последующей резекцией, чем в группе без ТАХЭ (35,90 vs 29,36 %, $p=0,955$), ОВ была также ниже в группе ТАХЭ (47,05 vs 52,46 %, $p=0,025$) и отмечалась более высокая частота повторной госпитализации в течение 6 мес после операции (33,3 vs 20,8 %, $p=0,011$).

В настоящее время при различных солидных ЗНО широкое распространение получила нео- и

адьювантная терапия, рассматриваются возможности применения данных методов лечения и при ГЦК. Так, W.J. Ho et al. [23] провели одногрупповое исследование 1b фазы по оценке эффективности комбинации ниволумаба и кабозантиниба в качестве неоадьювантной терапии при местнораспространенной нерезектабельной ГЦК. Пациенты получали 40 мг кабозантиниба ежедневно в течение 8 нед и 240 мг ниволумаба 1 раз каждые 2 нед, со 2-й нед после начала приема кабозантиниба, всего 4 курса. Оценка эффективности проводилась через 2 нед после окончания терапии. Из 15 пациентов, включенных в исследование, 14 – завершили терапию, а 12 больным проведено хирургическое лечение. Причем до операции стабилизация, согласно критериям RECIST 1.1, была отмечена у 13, частичный ответ – у 1 пациента. В 5 случаях из 12 по данным послеоперационного морфологического исследования отмечен полный или значительный (≥ 90 % некроза опухоли) патоморфологический ответ. Таким образом, данное исследование достигло своей первичной конечной точки.

В представленном случае пациенту с функционально нерезектабельной ГЦК предложен вариант конверсионной лекарственной терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб. Принимая решение о назначении данной комбинации, мы рассчитывали на ЧОО, что описано при данном методе лечения в исследовании IMbrave150. В данном исследовании подтвержденные объективные ответы наблюдались у 97 (30 %) из 326 пациентов (95 % ДИ 25–35), получавших атезолизумаб + бевацизумаб, и у 18 (11 %) из 159 пациентов (95 % ДИ 7–17), получавших сорафениб [24]. В исследовании REFLECT, посвященном ленватинибу в монотерапии ГЦК, также получены хорошие результаты. Частота объективного ответа по критериям mRECIST составила 40,6 % [5]. В представленном клиническом наблюдении частичный ответ был зарегистрирован на первом контрольном исследовании через 3 мес терапии. Всего проведено 20 курсов терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб при минимальном количестве нежелательных явлений, отмечался лишь субклинический гипотиреоз. В дальнейшем удалось выполнить радикальную операцию.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность применения комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной лекарственной терапии при функционально нерезектабельной ГЦК. Достигнутый полный патоморфологический ответ свидетельствует об эффективности данного подхода. Необходимы большие рандомизированные клинические исследования для изучения эффективности неоадьювантной терапии у больных с гепатоцеллюлярной карциномой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer J Clin. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Anaya D.A., Anders R., Are C., Bachini M., Borad M., Brown D., Burgoyne A., Chahal P., Chang D.T., Cloyd J., Covey A.M., Glazer E.S., Goyal L., Hawkins W.G., Iyer R., Jacob R., Kelley R.K., Kim R., Levine M., Paltal M., Park J.O., Raman S., Reddy S., Sahai V., Scheffter T., Singh G., Stein S., Vauthey J.N., Venook A.P., Yopp A., McMillian N.R., Hochstetler C., Darlow S.D. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(5): 541–65. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.
3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Giretti T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath L., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008; 359(4): 378–90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
4. Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V., Chau G.Y., Yang J., Kudo M., Cai J., Poon R.T., Han K.H., Tak W.Y., Lee H.C., Song T., Roayaie S., Bolondi L., Lee K.S., Makuuchi M., Souza F., Berre M.A., Meinhardt G., Llovet J.M.; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13): 1344–54. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
5. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassam J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcs C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018; 391(10126): 1163–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
6. Wei Y., Li Z. LAG3-PD-1 combo overcome the disadvantage of drug resistance. Front Oncol. 2022; 12: 831407. doi: 10.3389/fonc.2022.831407.
7. Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K., Iyer A.K. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. Front Pharmacol. 2017; 8: 561. doi: 10.3389/fphar.2017.00561.
8. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., Li D., Verret W., Xu D.Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Lim H.Y., Zhu A.X., Cheng A.L.; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020; 382(20): 1894–905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
9. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A., Kelley R.K., Galle P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022; 76(3): 681–93. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
10. Abou-Alfa G.K., Lau G., Kudo M., Chan S.L., Kelley R.K., Furuse J., Sukeepaisarnjaroen W., Kang Y.K., van Dao T., de Toni E.N., Rimassa L., Breder V., Vasilyev A., Heungue A., Tam V.C., Mody K., Thungappa S.C., Ostapenko Y., Yau T., Azevedo S., Varela M., Cheng A.L., Qin S., Galle P.R., Ali S., Marcovitz M., Makowsky M., He P., Kurland J.F., Negro A., Sangro B. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8): EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
11. Laschowitz A., Roderburg C., Tacke F., Mohr R. Preoperative immunotherapy in hepatocellular carcinoma: Current state of the art. J Hepatocell Carcinoma. 2023; 10: 181–91. doi: 10.2147/JHC.S347944.
12. Heimbach J.K., Gores G.J., Nagorney D.M., Rosen C.B. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma after aggressive neoadjuvant therapy: a new paradigm for liver and biliary malignancies? Surgery. 2006; 140(3): 331–34. doi: 10.1016/j.surg.2006.01.010.
13. Kaseb A.O., Hasanov E., Cao H.S.T., Xiao L., Vauthey J.N., Lee S.S., Yavuz B.G., Mohamed Y.I., Qayyum A., Jindal S., Duan F., Basu S., Yadav S.S., Nicholas C., Sun J.J., Singh Raghav K.P., Rashid A., Carter K., Chun Y.S., Tzeng C.D., Sakamuri D., Xu L., Sun R., Cristini V., Beretta L., Yao J.C., Wolff R.A., Allison J.P., Sharma P. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(3): 208–18. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1.
14. Zhao M., Chen S., Li C., Du Y., Li P. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Cancers. 2023; 15(3): 600. doi: 10.3390/cancers15030600.
15. Marron T.U., Fiel M.I., Hamon P., Fiaschi N., Kim E., Ward S.C., Zhao Z., Kim J., Kennedy P., Gunasekaran G., Tabrizian P., Doroshov D., Legg M., Hammad A., Magen A., Kamphorst A.O., Shareef M., Gupta N.T., Deering R., Wang W., Wang F., Thanigaimani P., Mani J., Troncoso L., Tabachnikova A., Chang C., Akturk G., Buckup M., Hamel S., Ioannou G., Hennequin C., Jamal H., Brown H., Bonaccorso A., Labow D., Sarpel U., Rosenbloom T., Sung M.W., Kou B., Li S., Jankovic V., James N., Hamon S.C., Cheung H.K., Sims J.S., Miller E., Bhardwaj N., Thurston G., Lowy I., Gnjatich S., Taouli B., Schwartz M.E., Merad M. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(3): 219–29. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00385-X.
16. Ho W.J., Zhu Q., Durham J., Popovic A., Xavier S., Leatherman J., Mohan A., Mo G., Zhang S., Gross N., Charmsaz S., Lin D., Quong D., Wilt B., Kamel I.R., Weiss M., Philosophie B., Burkhart R., Burns W.R., Shubert C., Ejaz A., He J., Deshpande A., Danilova L., Stein-O'Brien G., Sugar E.A., Laheru D.A., Anders R.A., Fertig E.J., Jaffee E.M., Yarchon M. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. Nat Cancer. 2021; 2(9): 891–903. doi: 10.1038/s43018-021-00234-4.
17. Xia Y., Tang W., Qian X., Li X., Cheng F., Wang K., Zhang F., Zhang C., Li D., Song J., Zhang H., Zhao J., Yao A., Wu X., Wu C., Ji G., Liu X., Zhu F., Qin L., Xiao X., Deng Z., Kong X., Li S., Yu Y., Xi W., Deng W., Qi C., Liu H., Pu L., Wang P., Wang X. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial. J Immunother Cancer. 2022; 10(4): e004656. doi: 10.1136/jitc-2022-004656.
18. Vogel A., Meyer T., Sapisochin G., Salem R., Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2022; 400(10360): 1345–62. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.
19. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(10): 589–604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.
20. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A., Kelley R.K., Galle P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022; 76(3): 681–93. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
21. Tampaki M., Papatheodoridis G.V., Cholongitas E. Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an update. Clin J Gastroenterol. 2021; 14(3): 699–713. doi: 10.1007/s12328-021-01394-7.
22. Lee K.T., Lu Y.W., Wang S.N., Chen H.Y., Chuang S.C., Chang W.T., Shi H.Y., Ker C.G., Chiu H.C. The effect of preoperative transarterial chemoembolization of resectable hepatocellular carcinoma on clinical and economic outcomes. J Surg Oncol. 2009; 99(6): 343–50. doi: 10.1002/jso.21248.
23. Ho W.J., Zhu Q., Durham J., Popovic A., Xavier S., Leatherman J., Mohan A., Mo G., Zhang S., Gross N., Charmsaz S., Lin D., Quong D., Wilt B., Kamel I.R., Weiss M., Philosophie B., Burkhart R., Burns W.R., Shubert C., Ejaz A., He J., Deshpande A., Danilova L., Stein-O'Brien G., Sugar E.A., Laheru D.A., Anders R.A., Fertig E.J., Jaffee E.M., Yarchon M. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. Nat Cancer. 2021; 2(9): 891–903. doi: 10.1038/s43018-021-00234-4.
24. Zhou Y., Li J., Ying J. Anti-PD-1/L1 antibody plus anti-VEGF antibody vs. plus VEGFR-targeted TKI as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Explor Target Antitumor Ther. 2024; 5(3): 568–80. doi: 10.37349/etat.2024.00236.

Поступила/Received 24.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.06.2025

Принята к публикации/Accepted 04.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валишин Вадим Аликович, онколог хирургического отделения № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0008-4620-120X.

Меньшиков Константин Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог отдела химиотерапии,

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-3734-2779.

Султанбаев Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педагогики и психологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Абдеев Рустем Раисович, онколог, заведующий хирургическим отделением № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-1438-2006.

Уразин Ринат Рафаэлевич, онколог хирургического отделения № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-4179-3732.

Мусин Шамиль Исмагилович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № VI, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-1185-977X.

Валишина Лена Айратовна, онколог, Клинико-диагностический центр «МЕДСИ-ПроМедицина» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0000-0566-0129.

Згоников Владислав Игоревич, студент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0005-5749-8182.

Аюпов Рустем Талгатович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-6769-7194.

Старцев-Светличный Иван Николаевич, патологоанатом отделения патологоанатомической анатомии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0003-8362-0001.

ВКЛАД АВТОРОВ

Валишин Вадим Аликович: разработка концепции, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание черновика статьи.

Меньшиков Константин Викторович: общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация полученных данных, работа с графическим материалом.

Султанбаев Александр Валерьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подбор и анализ литературных источников.

Абдеев Рустем Раисович: разработка концепции, сбор материала исследования, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Уразин Ринат Рафаэлевич: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование.

Мусин Шамиль Исмагилович: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, помощь в написании черновика статьи, редактирование.

Валишина Лена Айратовна: сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Згоников Владислав Игоревич: разработка дизайна исследования.

Аюпов Рустем Талгатович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация полученных данных, написание черновика статьи.

Старцев-Светличный Иван Николаевич: разработка концепции, предоставление изображений гистологических 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 пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию клинического случая и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 01.10.24).

ABOUT THE AUTHORS

Vadim A. Valishin, MD, Oncologist, Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0008-4620-120X.

Konstantin V. Menshikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-3734-2779.

Alexander V. Sultanbaev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Rustem R. Abdeev, MD, Head of Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-1438-2006.

Rinat R. Urazin, MD, Oncologist, Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-4179-3732.

Shamil I. Musin, MD, PhD, Head of the Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-1185-977X.

Lenara A. Valishina, MD, Oncologist, Clinical and diagnostic center "MEDSI-ProMedicine" (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0000-0566-0129.

Vladislav I. Zgonikov, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0005-5749-8182.

Rustem T. Ayupov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-6769-7194.

Ivan N. Startsev-Svetlichny, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0003-8362-0001.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vadim A. Valishin: development of the concept, data collection, data analysis and interpretation, drafting the manuscript, writing the manuscript.

Konstantin V. Menshikov: general management of the project, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, analysis and interpretation of the obtained data, work with graphic material.

Alexander V. Sultanbaev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, selection and analysis of literary sources.

Rustem R. Abdeev: development of the concept, collecting research material, editing the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Rinat R. Urazin: development of the concept and design of the scientific work, editing.

Shamil I. Musin: general management of the project, development of the concept of the scientific work, assistance in compiling, editing.

Lenara A. Valishina: collecting research materials, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladislav I. Zgonikov: research design development.

Rustem T. Ayupov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, analysis and interpretation of the data obtained, drafting of the manuscript.

Ivan N. Startsev-Svetlichny: development of the concept, providing images of histological data.

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 01/10/2024).

Для цитирования: Маркарова Е.В., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Шикина В.Е., Когония Л.М. Сложности дифференциальной диагностики низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 178–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-178-185

For citation: Markarova E.V., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Shikina V.E., Kogonia L.M. Complexities in differential diagnosis of poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 178–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-178-185

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ КАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Маркарова¹, Л.Е. Гуревич¹, Е.В. Бондаренко^{1,2}, В.Е. Шикина¹,
Л.М. Когония¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) женских половых органов, в том числе шейки матки, считаются крайне редкими локализациями. Из всех НЭО шейки матки 80 % составляют мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы, на долю которых приходится 1–3 % всех случаев рака шейки матки, представляющие очень агрессивные злокачественные опухоли с плохим прогнозом и пока ограниченными возможностями их эффективного лечения. Это приводит к искажению истинной частоты встречаемости, поскольку во многих случаях их нейроэндокринная дифференцировка при постановке диагноза даже не предполагается и дополнительное иммуногистохимическое исследование не проводится. **Описание случая.** Представлен случай агрессивного течения низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки у пациентки 40 лет. Отмечаются сложности и ошибки подходов к верификации диагноза, а также необходимость в применении расширенного диагностического комплекса для выбора оптимальной тактики ведения. Всего пациентке проводили IV линии ХТ после оперативного лечения и многоэтапного иммуногистохимического исследования. Однако несмотря на все предпринятые усилия, состояние пациентки резко ухудшилось, и она скончалась через 2 года и 1 мес от момента первичного обращения. **Заключение.** Отсутствие специфических симптомов, агрессивность течения, сложность диагностики на всех этапах и ограниченные возможности методов лечения определяют необходимость создания и развития отдельных центров по лечению НЭО любой степени злокачественности и различной локализации.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, шейка матки, иммуногистохимическое исследование, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома.

COMPLEXITIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POORLY DIFFERENTIATED LARGE CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE CERVIX: A CASE REPORT

E.V. Markarova¹, L.E. Gurevich¹, E.V. Bondarenko^{1,2}, V.E. Shikina¹, L.M. Kogonia¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute

61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

²I.I. Dedov Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia

11, D. Ulyanova St., Moscow, 117292, Russia

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) of the female reproductive system, including the cervix, are considered to be extremely rare localizations. The majority (about 80 %) of these cervical NETs are small-cell neuroendocrine carcinomas (SCNECs), which are highly aggressive and have a poor prognosis. Many SCNECs are not recognized leading to a missed diagnosis. Diagnosis relies on identifying neuroendocrine differentiation through immunohistochemical (IHC) examinations, but sometimes this step is omitted. **Case presentation.** We herein report a case of a low-differentiated large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix in a 40-year-old woman. Verification of the diagnosis was challenging, that required the use of an extended diagnostic complex to identify the optimal management strategy. After surgery the patient received a total of 4 lines of chemotherapy and underwent IHC testings. However, despite all efforts, the patient's condition worsened significantly, leading to the death 2 years and 1 month after her initial visit. **Conclusion.** Vague symptoms, aggressive progression, diagnostic difficulty, and limited treatments indicate the need to create specialized centers for the treatment of NETs of any tumor grade and location.

Key words: neuroendocrine tumour, cervix, immunohistochemical study, large cell neuroendocrine carcinoma.

Введение

Общая заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) растет за счет лучшей осведомленности специалистов и персонализации медицины в целом. Чаще всего они встречаются в пищеварительном тракте и легких, составляя, по разным данным, 60–80 % всех НЭО. Это приводит к искажению истинной частоты встречаемости, поскольку во многих случаях их нейроэндокринная дифференцировка при постановке диагноза даже не предполагается и дополнительное иммуногистохимическое исследование не проводится.

В 1991 г. W.D. Travis et al. [1] выделили четыре подтипа НЭО: высокодифференцированные типичные (ТК) и атипичные карциноиды (АТК), низкодифференцированные крупноклеточные и мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы (НЭК – МК НЭК и МК НЭК), которые определены классификацией для НЭО легких и женских половых органов, учитывая их схожие морфологические характеристики. Из всех НЭО шейки матки 80 % составляют МК НЭК, на долю которых приходится 1–3 % всех случаев рака шейки матки [2–4]. Нейроэндокринные опухоли шейки матки представляют собой очень трудно диагностируемые агрессивные злокачественные опухоли с плохим прогнозом и пока ограниченными возможностями их эффективного лечения. Нейроэн-

докринные опухоли женских половых органов, в том числе шейки матки, считаются крайне редкими локализациями.

Мы представляем клинический случай агрессивного течения низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки у женщины 40 лет.

Описание клинического случая

Пациентка М., 40 лет, с неотягощенным гинекологическим анамнезом, сохраненным менструальным циклом, имеющая в анамнезе 3 родов, в мае 2020 г. в экстренном порядке госпитализирована в ГКБ г. Москвы в связи с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание и биопсия образования шейки матки, при гистологическом исследовании которого выявлена картина умеренно дифференцированного неороговевающего плоскоклеточного и недифференцированного рака. При ИГХ-исследовании: низкодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома неспецифического типа. Далее по месту жительства выполнено комплексное дообследование, по результатам которого выявлено объемное образование шейки матки. По данным КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием вторичные

образования не выявлены. 7.07.20 в условиях ГКБ г. Москвы выполнено оперативное вмешательство в объеме расширенной экстирпации матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией. Гистологическое заключение: низкодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома шейки матки, инвазия – 2 см, протяженность – 2 см, без инвазии в параметрий, наличие комплексов опухоли в 1 мм от краев резекции, pT1b pNx M0. Выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Рак шейки матки pT1b pNx M0 Ib стадия под наблюдением онколога по месту жительства. С июля по октябрь 2020 г. пациентка не обращалась в медицинские учреждения, т. к. опасалась инфицирования COVID-19.

Учитывая гистоморфологическое заключение, по решению онкологического консилиума в одном из федеральных онкологических центров (14.10.20) с 02.11.20 по 27.11.20 проведен курс дистанционной лучевой терапии (РОД 2,25 Гр, СОД 47,25 Гр) на ложе опухоли и лимфоколлектор. Химиотерапия не проводилась. Через 3,5 мес при контрольном ПЭТ/КТ от 23.03.21 выявлено прогрессирование заболевания в виде поражения обоих легких и местный рецидив – опухолевое образование в позадилобковом клетчаточном пространстве.

Учитывая отрицательную динамику, с 22.04.21 по 05.06.21 по месту жительства проведено 3 курса I линии химиотерапии (ХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м², внутривенно, в 1-й день + цисплатин 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг, в 1-й день, каждые 3 нед. При повторном ПЭТ/КТ от 20.06.21 выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования позадилобковой области – продолженный рост, увеличение размеров метастазов в легких и появление образования в дельтовидной мышце слева и в правой почке метастатического характера; малый плевральный выпот с 2 сторон. Также при МРТ органов малого таза 27.06.21 в динамике отмечается рост дополнительного образования позадилобковой области слева.

По решению онкологического консилиума в одном из федеральных онкологических центров рекомендована биопсия образования в позадилобковой области – в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ).

При пересмотре предоставленных гистологических препаратов выявлены фрагменты опухоли трабекулярного и папиллярного строения с видимыми митотическими фигурами и апоптозными тельцами (рис. 1А–Б), лимфатические узлы в исследованном материале не определяются. При гистологическом исследовании материала биопсии: фрагмент мышечной ткани с метастазом опухоли из клеток крупного и среднего размеров с гиперхромными, местами просветленными ядрами, заметными ядрышками, слабозозинофильным

широким ободком цитоплазмы, формирующих солидные и псевдожелезистые структуры, формированием периферических пописадов (рис. 1К). По результатам дополнительного ИГХ-исследования: клетки опухоли экспрессировали спектр общих нейроэндокринных маркеров – синаптофизина, хромогранина А, INSM-1 (рис. 1В), средний индекс пролиферации Ki67 – 73,5 % (рис. 1Г). Клетки опухоли также экспрессировали p16 и цитокератин 7 (рис. 1Ж, И), а экспрессия рецепторов к прогестерону выявлялась в стромах опухоли, но не в опухолевых клетках (рис. 1З). Морфологические изменения характерны для низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки. Данные ИГХ-исследования привели к изменению диагноза и смене парадигмы лечения.

Дополнительное исследование сыворотки крови выявило повышение хромогранина А до 318,86 мкг/л (0–100 мкг/л), других клинически значимых изменений не выявлено. С августа по сентябрь 2021 г., по рекомендациям ГБУЗ МО МОНИКИ, с учетом данных гистоморфологического и ИГХ-исследований, прогрессирующее ухудшение соматического статуса (ECOG – 3), с паллиативной целью проведено 3 курса II линии ХТ по схеме: этопозид 100 мг/м², внутривенно, в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед, 3 цикла, далее контрольное обследование.

При ПЭТ/КТ от 19.09.21: в сравнении с исследованием от 20.06.21 отмечается снижение активности очага позадилобкового пространства слева с повышенной метаболической активностью, увеличение очага вторичного генеза в правой почке, увеличение активности в очаге по краю дельтовидной мышцы с повышенной активностью вторичного характера; увеличение размеров множественных метастатических очагов в легких.

Учитывая прогрессирование заболевания на фоне II линии ХТ, высказано предположение о целесообразности проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ) на наличие экспрессии PDL. 11.10.21 проведено исследование метастаза опухоли на наличие экспрессии PDL и выявлена позитивная реакция с PDL1 (CPS более 1 %).

С октября по декабрь 2021 г. проведено 3 курса III линии ХТ по схеме FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м², внутривенно, в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м², внутривенно, в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м², внутривенно, в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м², внутривенно, в течение 46 ч, каждые 2 нед. При ПЭТ/КТ от 10.01.22: в сравнении с исследованием от 19.09.21 выявлена отрицательная динамика в виде увеличения в размерах и в количестве вторичных образований паренхимы легких, правой почки с метаболической активностью ФДГ, увеличение в размерах образования в проекции мягких тканей дна мочевого

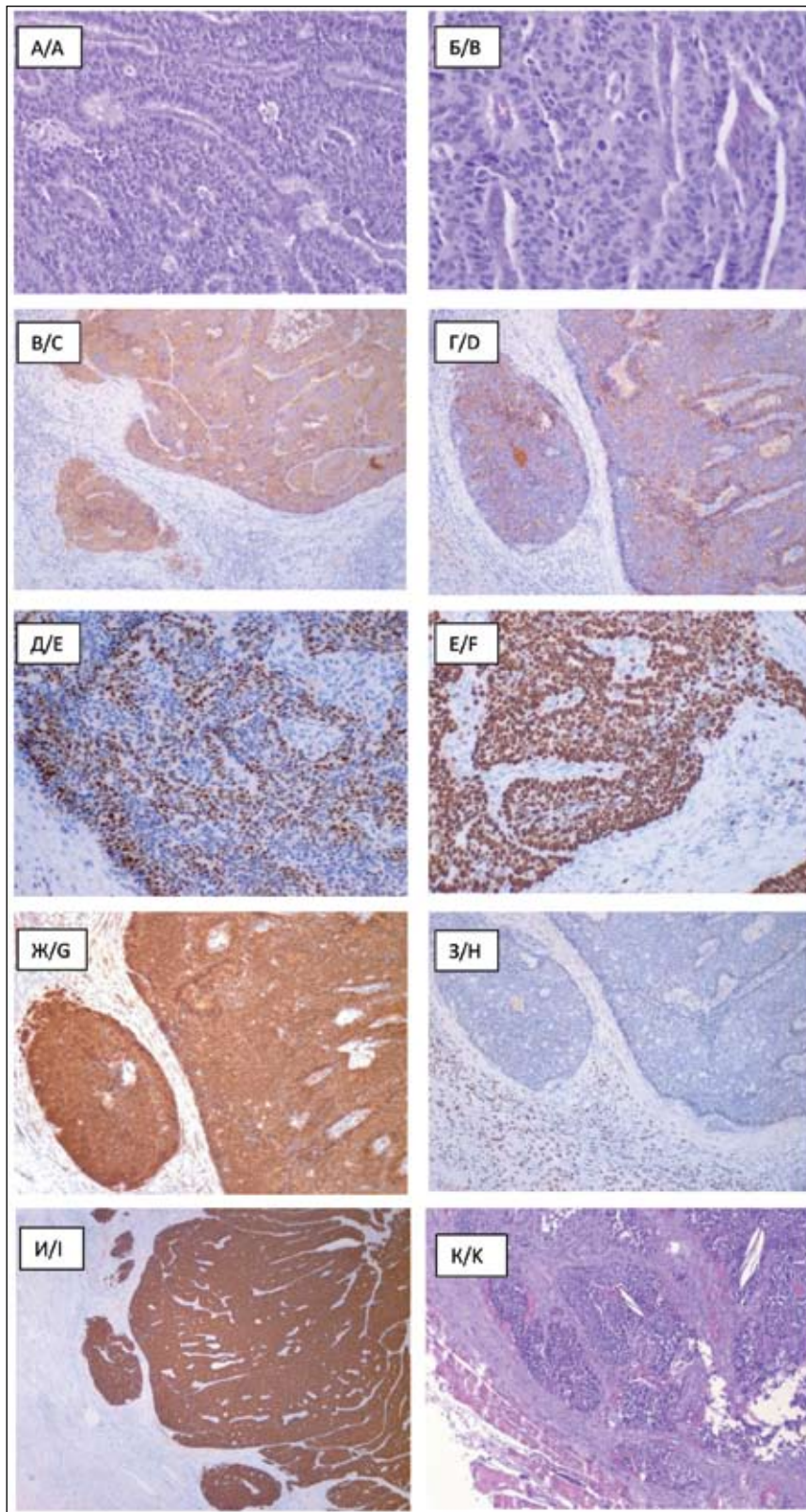


Рис. 1. Микрофото. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки. А. Опухоль образована из трабекулярных и папиллярных структур, $\times 250$. Б. При большем увеличении видны митотические фигуры и апоптотные тельца, $\times 400$.

Положительная реакция клеток опухоли с общими маркерами нейроэндокринной дифференцировки: с синаптофизинном (В), хромогранином А (Г) и INSM-1 (Д), $\times 125$, $\times 250$, $\times 250$ соответственно.

Е. Высокая пролиферативная активность клеток опухоли, индекс Ki67 равен 73,5 %, $\times 250$. Ж. Интенсивная цитоплазматическая экспрессия p16 в клетках опухоли, $\times 250$. З. Экспрессия рецепторов к прогестерону в строме шейки матки, но не в клетках опухоли, $\times 250$. И. Интенсивная экспрессия цитокератина 7 в клетках опухоли, $\times 125$. К. Метастаз КК НЭК шейки матки в мышцу, $\times 40$. А, Б, К – окраска гематоксилином и эозином.

В–И – ИГХ-реакция. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Microphoto. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix.

A. The tumor is formed from trabecular and papillary structures, $\times 250$.
B. At higher magnification: mitotic figures and apoptotic bodies are visible, $\times 400$.

Positive reaction of tumor cells with general markers of neuroendocrine differentiation: with synaptophysin (C), chromogranin A (D) and INSM-1 (E), $\times 125$, $\times 250$ and $\times 250$, respectively. E. High proliferative activity of tumor cells, Ki67 index – 73.5 %, $\times 250$. F. Intense cytoplasmic expression of p16 in tumor cells, $\times 250$. G. Expression of progesterone receptors in the cervical stroma, but not in tumor cells, $\times 250$. H. Intense expression of cytokeratin 7 in tumor cells, $\times 125$.

K. Metastasis of cervical NEC to the muscle, $\times 40$.

A, B, K. – hematoxylin and eosin staining. C–I – IHC reaction.

Note: created by the authors

пузыря, с метаболической активностью ФДГ, метастатическое поражение надключичной области слева и межфасциального пространства мышц в паховой области слева, с метаболической активностью ФДГ. Сохраняется патологическая активность РФП дельтовидной мышцы слева.

Учитывая прогрессирование и резистентность опухоли на фоне III линии ХТ, в ГБУЗ МО МОНИКИ 13.01.22 вновь проведен онкологический консилиум, решением которого рекомендована IV линия ХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м², внутривенно, в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед. Рекомендованная терапия

проводилась с 27.01.22 по 13.04.22. Все 3 линии ХТ проводились в условиях стационара отделения химиотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При контрольном ПЭТ/КТ от 26.04.22: отрицательная динамика – увеличение размеров и количества высокоактивных метастазов в культе влагалища, легких, мягких тканях, паренхиме почек, надключичном лимфатическом узле слева; появление высокоактивных метастазов в паренхиме обеих почек, поджелудочной железе, внутригрудных и паховых лимфатических узлах слева.

17.05.22 пациентка консультирована в центре компетенции по лечению НЭО НМНИЦ им. Блохина, в ходе которой рекомендована, с сугубо паллиативной целью, «офлейбл», иммунотерапия Пембролизумабом в дозе 240 мг в/в кап. 1 раз в 21-й день. 23.05.22 онкологический консилиум в ГБУЗ МО МОНИКИ подтвердил возможность лечения «офлейбл», была подтверждена вышеуказанная рекомендация. 28.07.22 пациентка отметила резкое ухудшение общего состояния: беспокоили слабость, потеря аппетита, периодический подъем температуры тела до 38,7 °С. По месту жительства получала симптоматическую терапию – нестероидные противовоспалительные препараты с временным положительным эффектом. 7.06.22 больная экстренно госпитализирована в отделение нейрореанимации ЦРБ г. Мытищи с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения, где скончалась 20.06.22.

Обсуждение

Нейроэндокринные опухоли женских половых органов встречаются редко, составляя 1,2–2,4 % НЭО всех типов и локализаций [4, 5]. Это приводит к достаточно частым ошибкам верификации при морфологической диагностике, относя их к другим нозологическим вариантам опухолей. В настоящее время считается доказанной этиопатогенетическая связь между возникновением мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы (МК НЭК) шейки матки и инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) [6, 7]. По некоторым данным, ВПЧ был обнаружен во всех МК НЭК шейки матки (100 %), причем в большинстве случаев это был ВПЧ высокого риска (ВПЧ 18), а в 50 % случаев имела место сочетанная инфекция ВПЧ 18 и 16. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (КК НЭК) шейки матки – еще более редкая опухоль, чем МК НЭК, с плохим прогнозом, о подходах к лечению которой в настоящее время известно очень мало, при этом многие авторы приводят данные, что в 88 % случаев КК НЭК были ВПЧ 16- или 18-позитивными [7]. В описанном клиническом наблюдении данных за наличие ВПЧ не выявлено.

Средний возраст на момент постановки диагноза у женщин с КК НЭК составил 37–46 лет [8], т.е. следует констатировать, что подобные агрессивные опухоли возникают у сравнительно

молодых женщин. Возраст нашей пациентки на момент диагностики заболевания был 40 лет.

В представленном нами случае КК НЭК шейки матки первым симптомом было появление кровянистых выделений из половых путей. Сложность диагностики этой патологии можно продемонстрировать на данном наблюдении. На начальных этапах лечения был поставлен диагноз: неороговевающий плоскоклеточный и недифференцированный рак, затем после ИГХ-исследования диагноз заменен на низкодифференцированную эндоцервикальную аденокарциному неспецифического типа. После операции пациентка выписана с окончательным диагнозом: Рак шейки матки pT1bNxM0 Ib стадия. После пересмотра операционных микропрепаратов и биопсии из образования в дельтовидной мышце в ГБУЗ МО МОНИКИ первичный диагноз был изменен на низкодифференцированную крупноклеточную нейроэндокринную карциному шейки матки.

Во всех случаях в основе правильного лечения онкологических заболеваний лежит верно сформулированный диагноз. Чтобы избежать диагностических ошибок при верификации таких редких и сложных новообразований, как НЭК шейки матки, следует уделять особое внимание морфологическому исследованию с обязательным ИГХ-исследованием. При ИГХ-исследовании для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли нельзя ограничиваться каким-то одним общим нейроэндокринным маркером, таким как синаптофизин или CD56, а необходимо использовать набор наиболее специфичных нейроэндокринных маркеров, которыми в настоящее время признаны хромогранин А и INSM-1, причем последний особенно важен при диагностике МК НЭК, т.к. является ядерным маркером, экспрессия которого не зависит от количества эндокринных гранул в клетке. Показано, что экспрессия INSM1 наблюдалась в 92 % НЭК женских половых органов, в то время как экспрессия хромогранина А, синаптофизина и CD56 – в 81, 96 и 69 % опухолей соответственно [9–11]. В 56,25 % случаев выявили экспрессию рецепторов к соматостатину 5-го типа, в 50 % – рецепторов 2-го типа, в 50 % случаев наблюдали экспрессию CDX2 и в 31,25 % – TTF-1. P40 является необходимым маркером при дифференциальной диагностике НЭК и ПКР шейки матки. CD56 и синаптофизин могут экспрессировать популяции клеток разных типов опухолей, в частности из клеток Сертоли яичников, клеток Сертоли–Лейдига и некоторых других, что может стать потенциальной диагностической ловушкой. В клинических наблюдениях К.В. Сафроновой и соавт. [7] всем 6 пациенткам с НЭК шейки матки выполнялось ИГХ-исследование. Во всех случаях при КК НЭК была положительная реакция с синаптофизин, цитокератинами 8 и 18, а также с p16. Индекс пролиферации Ki67 во всех 6 слу-

чаях варьировал от 80 до 100 %, что подтверждает агрессивный характер этих опухолей.

Всего пациентке проводили IV линии ХТ, но несмотря на предпринятые усилия, состояние пациентки резко ухудшилось, и она скончалась. Таким образом, общая выживаемость (ОВ) нашей пациентки с момента диагностики КК НЭК шейки матки составила 25 мес и 6 дней, а попытки лечения не привели к стабилизации процесса.

Аналогичные результаты при попытках лечения КК НЭК шейки матки были получены и другими исследователями. А. Prodromidou et al. [11] при анализе выживаемости 87 пациенток с КК НЭК шейки матки показали, что медиана ОВ составила 24 мес (0,5–151), а 3- и 5-летняя выживаемость – 42 и 29 % соответственно. По данным J.R. Embry et al. [12], медиана ОВ 62 пациенток с КК НЭК шейки матки составила 16,5 мес (0,5–151), при I, II, III и IV стадии заболевания она равнялась 19, 17, 3 и 1,5 мес соответственно.

У большинства пациенток с КК НЭК шейки матки (76,3 %) была диагностирована на I–II стадии по FIGO. По данным многофакторного анализа, на выживаемость существенно влияли только хирургическое вмешательство, лимфаденэктомия и ранняя стадия заболевания на момент диагностики, но не возраст пациенток, применение химио- или лучевой терапии [8]. Другое исследование позволяет сделать вывод, что более ранняя стадия, а также периперационная химиотерапия, в частности с включением препаратов платины с эпозидом или без него, улучшают выживаемость при КК НЭК [12].

Необходимо отметить, что алгоритм лечения НЭО разработан и внедряется в практику специализированных ЛПУ [13]. Однако внятных данных по целесообразности применения аналогов соматостатина при этой патологии в настоящее

время нет. Опыт 3 лечебных учреждений, в которых наблюдалась пациентка, и анализ представленной истории заболевания свидетельствуют о необходимости выработки единой тактики лечения данной патологии.

Заключение

Рассмотренный клинический пример указывает на необходимость персонализированного многопрофильного подхода к диагностике и лечению пациентов с высокоагрессивными опухолями. Из предоставленной медицинской документации можно сделать вывод о применении узкой иммуногистохимической панели, что недопустимо при высоком уровне пролиферативной активности (Ki67 – 73,5 %) и требует использования дополнительных маркеров как для уточнения гистогенеза новообразования, так и для стратификации рисков. Учитывая некорректную первичную верификацию, наблюдалась череда ошибочно назначенного лечения, что повлекло ухудшение качества жизни без стабилизации онкологического процесса. Учитывая смену медицинских учреждений, продолжительный срок поиска подходящего метода лечения, в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского пациентка поступила уже в паллиативном статусе (ECOG – 3). Последующая расширенная ИГХ-диагностика, со сменой диагноза и последующим назначением прицельной терапии не дала положительного результата. Таким образом, описанный неблагоприятный случай еще раз указывает на то, что любые низкодифференцированные карциномы требуют на этапе первичной диагностики мультидисциплинарного подхода с уточнением молекулярно-биологического профиля заболевания для выбора соответствующего метода специальной системной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Travis W.D., Linnoila R.I., Tsokos M.G., Hitchcock C.L., Cutler G.B. Jr., Nieman L., Chrousos G., Pass H., Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(6): 529–53. doi: 10.1097/0000478-199106000-00003.
2. Gibbs J., Mei S., Economos K., Lee Y.C., Kanis M.J. Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(1): 53.e1–53.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.052.
3. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33(1): 115–54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
4. Georgescu T.A., Bohltea R.E., Munteanu O., Furtunescu F., Lisievici A.C., Grigoriu C., Gherghiceanu F., Vlădăreanu E.M., Berceanu C., Ducu I., Iordache A.M. Emerging Therapeutic Concepts and Latest Diagnostic Advancements Regarding Neuroendocrine Tumors of the Gynecologic Tract. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(12): 1338. doi: 10.3390/medicina57121338.
5. Rostirola G.F., Guerra A., Alt M.C.R., Libera L.T.D., Binda M.E.A., Appel M., Dos Santos F.D.M. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Vulva: Case Report and Literature Review. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024; 14(2): 295–300. doi: 10.4236/ojog.2024.142027.
6. Han L., Zheng A., Chen Y. A rare case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the Bartholin gland. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 155(3): 539–40. doi: 10.1002/ijgo.13782.
7. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Кутушева Г.Ф., Чуглова Д.А., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчиева А.Ф., Беляев А.М., Ульрих Е.А. Нейроэндокринные опухоли шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(5): 97–107. [Safronova K.V., Artemieva A.S., Nuganen A.O., Kutusheva G.F., Chuglova D.A., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmancieva A.F., Belyaev A.M., Ulrich E.A. Neuroendocrine tumors of the cervix. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 97–107. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-97-107. EDN: BWZDOC.
8. Gupta S., Kalwaniya D.S., Motwani V. Exploring neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report and literature review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2024; 13(5): 1330–33. doi: 10.18203/2320-1770.ijroeg20241093.
9. Zou Q., Zhang L., Cheng Z., Guo X., Cao D. INSM1 Is Less Sensitive But More Specific Than Synaptophysin in Gynecologic High-grade Neuroendocrine Carcinomas: An Immunohistochemical Study of 75 Cases With Specificity Test and Literature Review. *Am J Surg Pathol*. 2021; 45(2): 147–59. doi: 10.1097/PAS.0000000000001641.
10. Inzani F., Santoro A., Angelico G., Feraco A., Spadola S., Arciulo D., Valente M., Carlino A., Piermattei A., Scaglione G., Scambia G., Rindi G., Zannoni G.F. Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study with Focus on Novel Markers (Sst2-Sst5). *Cancers (Basel)*. 2020; 12(5): 1211. doi: 10.3390/cancers12051211.
11. Prodromidou A., Phelps D.L., Pergialiotis V., Cunnea P., Thomakos N., Rodolakis A., Fotopoulou C., Haidopoulos D. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 270: 212–20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.014.

12. Embry J.R., Kelly M.G., Post M.D., Spillman M.A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2011; 120(3): 444–48. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.007.

13. Когония Л.М., Маркарова Е.В., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В. Влияния биотерапии на качество жизни пациентки с НЭО слепой кишки. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2023; (1): 33–35.

[Kogonia L.M., Markarova E.V., Gurevich L.E., Bondarenko E.V. Effects of biotherapy on the quality of life of a patient with cecal NET. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2023; (1): 33–35. (in Russian)]. EDN: UQCGH.

Поступила/Received 11.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 14.08.2025

Принята к публикации/Accepted 04.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркарова Екатерина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4308-6182. ORCID: 0000-0002-2028-566X.

Гуревич Лариса Евсеевна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник морфологического отделения отдела онкологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5280-7362. ORCID: 0000-0002-9731-3649.

Бондаренко Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, руководитель группы биобанкинга, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3564-7654. ORCID: 0000-0003-2122-2297.

Шикина Валентина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8371-5054. ORCID: 0000-0002-6672-4269.

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1388-3342. ORCID: 0000-0003-3326-4961.

ВКЛАД АВТОРОВ

Маркарова Екатерина Васильевна: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, утверждение текста статьи.

Гуревич Лариса Евсеевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бондаренко Екатерина Владимировна: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, утверждение текста статьи.

Шикина Валентина Евгеньевна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Когония Лали Михайловна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациентки получено информированное согласие в рамках первичного амбулаторного приема в ГБУЗ МО МОНИКИ в 2021 г.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Markarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, State Educational Institution of Higher Education, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2028-566X.

Larisa E. Gurevich, DSc, Professor, Leading Researcher, Morphological Department, Department of Oncology, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9731-3649.

Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD, Head of the Biobanking Group, I.I. Dedov Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2122-2297.

Valentina E. Shikina, MD, PhD, Deputy Director for Oncology, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6672-4269.

Lali M. Kogonia, MD, DSc, Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3326-4961.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina V. Markarova: study conception, data selection and analysis, writing and editing of the manuscript, checking and approving the text of the manuscript.

Larisa E. Gurevich: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina V. Bondarenko: development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the article text, checking and approving the article text.

Valentina E. Shikina: overall project management, study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Lali M. Kogonia: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Informed consent was obtained from the patient during the initial outpatient appointment at the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute in 2021.

Для цитирования: Диль О.С., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Чернышова А.Е. Струмальный карциноид яичника гигантских размеров с отдаленным метастазом в полость правого предсердия: редкий клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 186–193. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-186-193

For citation: Dil O.S., Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Trushchuk Yu.M., Pavlyukova E.N., Usov V.Yu., Chernyshova A.E. Giant stromal ovarian carcinoid with distant metastasis to the right atrium: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 186–193. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-186-193

СТРУМАЛЬНЫЙ КАРЦИНОИД ЯИЧНИКА ГИГАНТСКИХ РАЗМЕРОВ С ОТДАЛЕННЫМ МЕТАСТАЗОМ В ПОЛОСТЬ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.С. Диль¹, А.Л. Чернышова^{1,2}, А.А. Черняков³, Ю.М. Трущук³,
Е.Н. Павлюкова¹, В.Ю. Усов¹, А.Е. Чернышова⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

⁴Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9

Аннотация

Введение. Карциноидные опухоли яичников составляют группу редких злокачественных новообразований с частотой встречаемости среди всех опухолей яичников 0,1 % и от 0,8 до 5 % – среди карциноидных опухолей. Струмальный карциноид – это форма монодермальной тератомы (струмы) яичников, состоящая из нормальной ткани щитовидной железы, смешанной с нейроэндокринной опухолью (карциноидом). Большинство из них являются доброкачественными, однако некоторые могут иметь злокачественный компонент, и такое новообразование следует лечить как опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности. **Описание клинического случая.** В статье описан случай струмального карциноида яичника гигантских размеров с отдаленным метастазом в полость правого предсердия в виде флотирующего тромба и его радикального хирургического лечения, проведенного в два этапа. **Заключение.** Данный клинический случай демонстрирует важность всесторонней предоперационной диагностики, интраоперационной оценки и гистопатологического диагноза. При данной патологии, протекающей чаще бессимптомно, различные диагностические обследования имеют низкую специфичность и чувствительность, и в большинстве случаев диагноз устанавливается на основании результатов послеоперационного патологоанатомического исследования.

Ключевые слова: карциноид яичника, струмальный карциноид, монодермальный карциноид яичников.

GIANT STROMAL OVARIAN CARCINOID WITH DISTANT METASTASIS TO THE RIGHT ATRIUM: A CASE REPORT

O.S. Dil¹, A.L. Chernyshova^{1,2}, A.A. Chernyakov³, Yu.M. Trushchuk³,
E.N. Pavlyukova¹, V.Yu. Usov¹, A.E. Chernyshova⁴

¹E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

⁴Saint Petersburg State University
7/9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Background. Ovarian carcinoid tumors are rare, representing about 0.1 % among all ovarian tumors and 0.8 to 5 % of carcinoid tumors. Stromal carcinoid is a rare type of ovarian teratoma composed of normal thyroid tissue (struma) and a carcinoid (neuroendocrine) tumor. While most cases are benign, some may exhibit malignant features, prompting treatment as a low-potential malignancy. **Description of the clinical case.** We report a case of giant ovarian stromal carcinoid with distant metastasis in the right atrium presenting as a free-floating thrombus. The patient underwent two-stage radical surgery. **Conclusion.** This case report demonstrates the importance of comprehensive preoperative clinical diagnosis, intraoperative assessment and histopathological diagnosis. With this pathology, which is often asymptomatic, various diagnostic examinations have low specificity and sensitivity, and in most cases the diagnosis is based on the results of a postoperative histology examination.

Key words: ovarian carcinoid, stromal carcinoid, monodermal ovarian carcinoid.

Введение

Карциноидные опухоли яичников составляют группу редких злокачественных новообразований с частотой встречаемости среди всех опухолей яичников 0,1 % и от 0,8 до 5 % – среди карциноидных опухолей [1], чаще всего они развиваются на фоне зрелой кистозной тератомы или в дермоидных кистах. Первичные карциноидные опухоли яичников (ПКОЯ) составляют примерно 0,5–1,7 % от всех карциноидных опухолей и представляют собой образование твердой консистенции в яичнике, в котором отсутствуют элементы сопутствующей тератомы или других новообразований [2]. На данный момент выделяют 4 основных варианта карциноидной опухоли в зависимости от роста популяции клеток опухоли: островковая, трабекулярная, стромальная и муцинозная. В большинстве случаев такие опухоли растут в виде муцинозных или островковых карциноидов. Стромальный карциноид – это форма монодермальной тератомы (струмы) яичников, состоящая из нормальной ткани щитовидной железы, смешанной с нейроэндокринной опухолью (карциноидом) [3], обычно островковой или трабекулярной [4]. Большинство из них являются доброкачественными, однако некоторые могут иметь злокачественный компонент, и такое новообразование следует лечить как опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности. Впервые карциноид яичников описан

в 1939 г. M.J. Stewart et al. [5]. На данный момент описано около 120 случаев карциноида яичников в 66 литературных источниках. В связи с небольшим объемом данных рекомендаций, согласованных на международном уровне, по диагностике и лечению таких опухолей не существует.

Представляем редкий клинический случай карциноида яичника гигантских размеров с отдаленным метастазом в полость правого предсердия в виде флотирующего тромба и его радикального хирургического лечения, проведенного в два этапа.

Описание клинического случая

Пациентка, 68 лет, с жалобами на увеличение живота в объеме в течение 6 мес обратилась в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина. При осмотре обнаружено увеличение живота за счет объемного образования овоидной формы, исходящего из полости малого таза, пальпаторно образование доходило до средней трети расстояния от пупка до мечевидного отростка, несмещаемое, плотной консистенции, безболезненное, тело матки и придатки пальпаторно не определялись, при осмотре шейки матки в зеркалах патологии не выявлено.

При обследовании по данным УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза выявлено массивное подвижное кистозно-солидное образование, размерами 222×149×129 мм, исходящее из малого таза и занимающее 2/3 объема брюш-

ной полости, в малом тазу за маткой, больше справа, кровоток диффузный. По данным МРТ с контрастным усилением: кистозно-солидное образование малого таза, гигантских размеров – $19 \times 12 \times 20$ см (с ростом в брюшную полость) – и признаками связи с задней стенкой матки. КТ органов грудной клетки выявила очаговые изменения в правом легком (метастазы?), мелкие очаги в левом легком неясного генеза. По данным лабораторных исследований онкомаркер СА-125 повышен менее чем в 2 раза – 64 МЕ/мл. По данным фиброколоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии – без особенностей.

Планировалось хирургическое лечение, в связи с чем перед операцией обследована у смежных специалистов для оценки выраженности сопутствующей патологии: по данным УЗИ сердца в полости правого предсердия обнаружено подвижное гетерогенное образование неправильной формы, около 3 см, которое пролабировало в полость правого желудочка – тромб; по результатам общеклинических анализов выявлена анемия средней степени (гемоглобин – 88 г/л), по месту жительства показатели крови были скорректированы.

Учитывая выраженную сопутствующую кардиологическую патологию в виде флотирующего тромба правого предсердия, на первом этапе лечения пациентка госпитализирована в кардиологическое отделение НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина для дообследования и определения толерантности к специализированному лечению. По данным УЗИ сердца в полости правого предсердия (ПП) определялся лентовидный тромб, достаточно подвижный, с током крови, неравномерно выраженный по ЭХО-структуре (частичная организация), размерами $\sim 11 \times 45$ мм (расположение тромба по длинной оси полости ПП), с пролабированием вершины тромба в полость правого желудочка

через ток крови, примерно до 1 см (рис. 1). Достоверной точки фиксации в полости ПП не выявлено. Вероятный источник тромба – нижняя полая вена. Достоверных зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Глобальная систолическая функция левого желудочка не снижена, ФВ ЛЖ – 52 %. Сократительная способность правого желудочка в норме.

По данным МСКТ грудной клетки полость ПП не расширена, в области центральных отделов трикуспидального клапана определяется аморфный дефект контрастирования с нечеткими контурами, размерами 24×14 мм. По данным МРТ сердца в полости правого предсердия выявлено объемное образование неправильной формы ($\sim 2 \times 3$ см), с нечеткими неровными контурами, «рыхлой структуры», с вероятным креплением к межпредсердной перегородке. Образование смещалось до уровня кольца трикуспидального клапана с током крови, не обтурируя просвет трикуспидального клапана (рис. 2). При прицельном осмотре вдоль дистального отдела стенки нижней полой вены выявлен дополнительный тканевой компонент, распространяющийся до уровня евстахиевой заслонки, близко расположен к вышеописанному образованию, идентичной интенсивности сигнала, суммарным вертикальным, размером $\sim 3,5$ см. После внутривенного контрастирования выявлено накопление контрастного препарата в описанных тканевых образованиях. По данным УЗИ вен нижних конечностей и УЗИ брахиоцефальных сосудов признаков тромбоза и иной сосудистой патологии не выявлено, нарушения гемодинамики не выявлено.

При МРТ органов малого таза с контрастированием определялось солидное объемное образование брюшной полости в виде конгломерата плотно связанных между собой узлов, общим размером

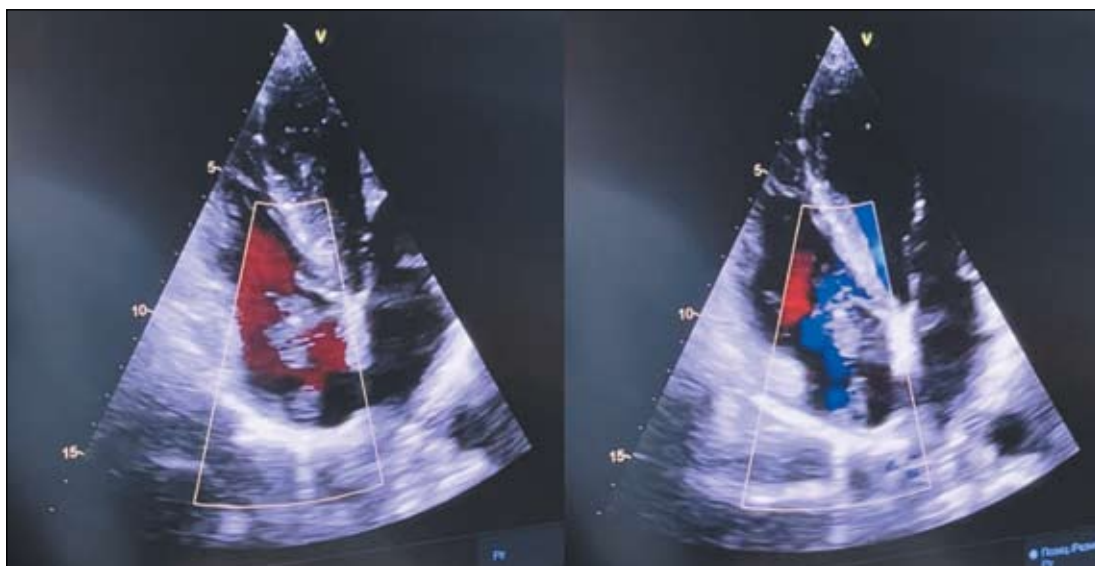


Рис. 1. УЗИ сердца с доплеровским режимом. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Ultrasound of the heart with Doppler mode. Note: created by the authors

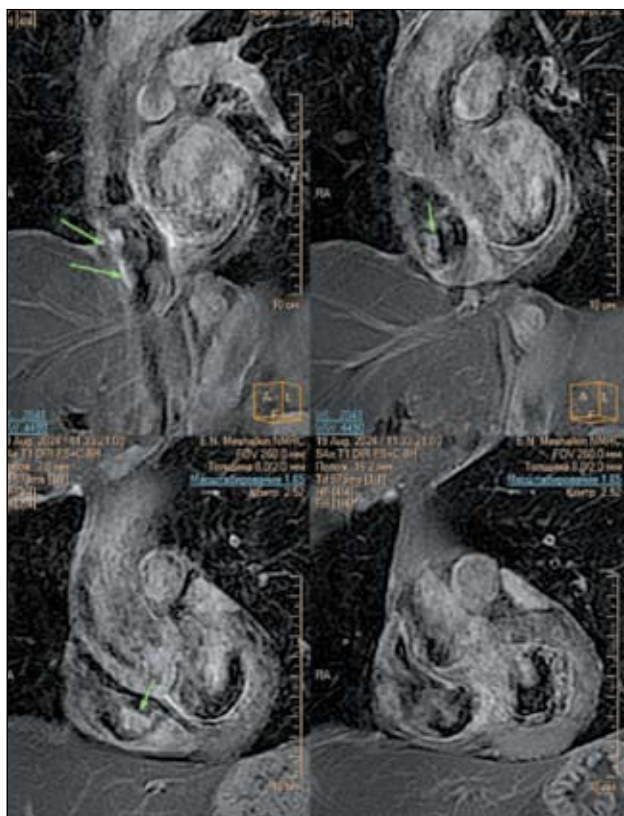


Рис. 2. МРТ сердца.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. MRI of the heart. Note: created by the authors

до 12 см в переднезаднем направлении, до 19 см – в боковом и до 23 см – в краниокаудальном. Границы образования четкие. При контрастном усилении выявлено усиление по периферии данного образования. Признаков гематогенных метастазов и метастатического поражения ближайших лимфоузлов не выявлено (рис. 3).

Был проведен кардиоонкологический консилиум в составе сердечно-сосудистого хирурга, кардиолога, онкогинеколога, онколога-хирурга, рентгенолога, врача ультразвуковой диагностики. По заключению консилиума ввиду крайне высоко-

го риска как интра-, так и послеоперационных осложнений принято решение по жизненным показаниям на первом этапе выполнить оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления объемного образования малого таза и брюшной полости. При развитии тромбоэмболических осложнений во время операции вопрос о тромбэктомии будет решаться интраоперационно.

Выполнено хирургическое лечение, доступ – абдоминальный. При ревизии обнаружена опухоль, занимающая практически всю брюшную полость, оттесняя петли кишечника, размерами 25×23×20 см, исходящая из левых придатков с прорастанием в тело матки с наличием тонкостенной капсулы, разрастаний на поверхности капсулы нет. Выполнено удаление объемного образования, тотальная гистерэктомия с придатками, оментэктомия. При визуальном осмотре и пальпации не выявлено явных поражений брюшины, лимфоузлов таза и забрюшинной клетчатки, а также иных объемных образований в брюшной полости.

Заключение планового патоморфологического исследования операционного материала: опухоль трабекулярного строения, строма тонкая, хорошо васкуляризованная, встречаются очаги с расширением стромы с фиброзом, гиалинозом. Опухолевые клетки со скудной цитоплазмой, крупными овально-округлыми ядрами с умеренно выраженным полиморфизмом, рыхлым мелкодисперсным хроматином, мелкими ядрышками, в опухолевой ткани значительное количество митозов. В опухолевом узле есть разрозненные очаги некрозов. При ИГХ-исследовании опухолевые клетки экспрессируют EMA, ER, PAX8, NSE, экспрессия WT1 только на цитоплазме. Экспрессии Ck5/6, Ck8, Ck8/18, S100, GATA3, CD117, Calretinin не получено. Индекс Ki67 до 10 %. В миометрии тела матки многочисленные интрамуральные и интраваскулярные узлы-диссеминаты опухоли, морфологически неотличимой от основного опухолевого узла. Патогистологический диагноз: Монодермальная тератома, карциноид яичников, G2, с инвазией в тело матки по продолжению и

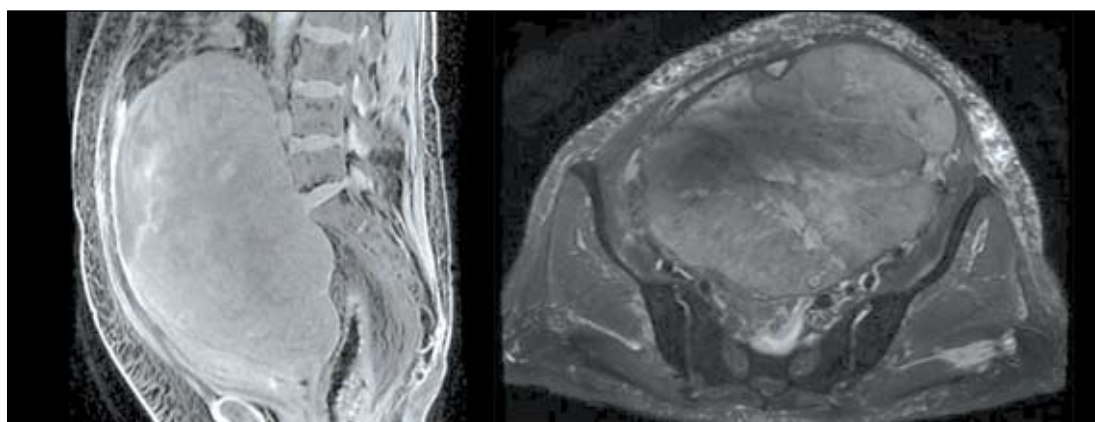


Рис. 3. МРТ: слева – Т2-режим; справа – Т1-режим. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. MRI: left – T2 mode, right – T1 mode. Note: created by the authors

сосудистой инвазией в пределах тела матки.

Далее был проведен повторный кардиоонкологический консилиум, на котором принято следующее решение: учитывая оптимальный объем оперативного вмешательства, наличие сопутствующей кардиологической патологии в виде флотирующего тромба в полости правого предсердия, вероятнее опухолевой природы, и учитывая крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений, вторым этапом выполнить кардиохирургическую операцию в объеме стернотомии, удаления тромба правого предсердия.

В плановом порядке проведена операция в объеме стернотомии, удаления опухоли правого предсердия. После вскрытия полости правого предсердия выявлено гроздевидное рыхлое образование, белесоватого цвета, шириной около 2,5 см, которое крепится основанием к устью нижней полой вены. Образование удалено в пределах здоровых тканей.

Патоморфологическое заключение: опухоль трабекулярного строения, строма тонкая, хорошо васкуляризованная, встречаются очаги с расширением стромы с фиброзом, гиалинозом. Опухолевые клетки со скудной цитоплазмой, крупными овально-округлыми ядрами с умеренно выраженным полиморфизмом, рыхлым мелкодисперсным хроматином, мелкими ядрышками, в опухолевой ткани значительное количество митозов. При ИГХ-исследовании опухолевые клетки экспрессируют Synaptophysin на мембранах отдельными пятнами и точками. Экспрессии Ck7, CA125, ChromograninA не получено. Индекс Ki67 до 15 %. Патогистологический диагноз: метастаз карциноида яичников, G2, в правое предсердие.

Послеоперационный период протекал гладко. Ввиду выявленных очагов в легких, подозрительных на метастазы, была проведена контрольная КТ органов грудной клетки: очаги в паренхиме обоих легких метастатического генеза, при сравнении с предыдущим исследованием отмечено увеличение количества и размеров очагов в обоих легких.

В связи с полученными данными пациентке назначены аналоги соматостатина: октреотид в дозе 100 мкг, 3 раза в сут, подкожно в течение 2 нед, далее – переход на депо формы (30 мг внутримышечно, 1 раз в 28 дней). По результатам контрольного обследования, проведенного через 3 мес, признаков прогрессирования заболевания не выявлено. На момент написания статьи больная продолжает лечение.

Обсуждение

Карциноидные опухоли яичников встречаются редко и составляют менее 0,1 % злокачественных опухолей яичников [2]. По классификации ВОЗ (2020) карциноидные опухоли представляют собой «монодермальные тератомы и опухоли соматического типа, возникающие из дермоидной кисты»

[3]. Монодермальная тератома – это доброкачественная тератома, состоящая исключительно или преимущественно из одного специализированного типа ткани. Те, что состоят преимущественно из ткани щитовидной железы, называются *struma ovarii*.

О происхождении карциноидных опухолей нет ясного представления. Предполагают, что они развиваются из нервного гребня [6]. D. Niu et al. [7] обнаружили, что островковый и муцинозные виды данных новообразований являются производными среднего отдела кишечника, а трабекулярный и струмальный карциноиды – производными переднего или заднего отделов кишечника. Карциноидные опухоли яичников развиваются в пре- и постменопаузе и проявляются в виде неспецифических симптомов, таких как увеличение массы тела, или являются случайными находками [8]. У некоторых пациентов наблюдаются типичные проявления карциноидного синдрома, вызванного биоактивными веществами, вырабатываемыми опухолевыми клетками в виде эпизодического покраснения кожи, спазмов брюшной полости, диареи, карциноидной болезни сердца и др. [8].

Первичные карциноиды яичников гистологически подразделяются на 4 основных типа: островковые, трабекулярные, струмальные и муцинозные, при смешанном типе опухоль состоит из их комбинаций [9]. Островок из однородных неопластических клеток характерен для островковых карциноидов. Около 30 % этих опухолей связаны с карциноидным синдромом. Трабекулярные карциноиды характеризуются ростом опухолевых клеток в трабекулах и редко сопровождаются эндокринными проявлениями. Первичная муцинозная карциноидная опухоль яичника представляет собой специфическую гистопатологическую единицу, являясь так называемой «чистой» опухолью, и ведет себя как агрессивное злокачественное новообразование [4]. Наличие митозов или некрозов в опухоли является прогностически неблагоприятным критерием. Согласно литературным данным, островковая архитектура опухоли является наиболее распространенной при карциноидах яичников [4]. Иммуногистохимическое исследование демонстрирует двойственную природу заболевания с экспрессией специфических маркеров как щитовидной железы (тироглобулин, TTF1, кальцитонин), так и карциноида (хромогранин А, синаптофизин, NSE и CD56). Экспрессия пептида YY, свойственная для карциноида яичников, также является характерным признаком [6].

При ультрасонографии струмальные карциноидные опухоли выглядят как одностороннее эхогенное солидно-кистозное образование, которое часто имитирует злокачественную опухоль [10]. Для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований можно использовать УЗИ с помощью модели оценки

различных неоплазий яичников (ADNEX) IOTA, которая является эффективным диагностическим инструментом для оценки образований в яичниках на дооперационном этапе и особенно полезна при пограничных опухолях яичников [11]. М. Borghese et al. использовали данную модель, и оказалось, что риск злокачественной опухоли при данной патологии 19,8 %, что выше 10 %, установленных в качестве порогового значения риска злокачественной опухоли [12].

Хирургическое лечение является основным методом. Для женщин с сохраненной менструальной функцией возможно сохранить фертильность и выполнить одностороннюю сальпингоовариэктомию. Пациенткам старше репродуктивного возраста следует выполнять тотальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоовариэктомию и удаление всех видимых опухолевых образований [13]. В части случаев пациенткам с карциноидом яичников, чаще при муцинозном варианте, считающемся наиболее агрессивным, могут потребоваться оментэктомия и удаление парааортальных лимфатических узлов [14].

Из-за сложности предоперационной диагностики в большинстве случаев диагноз устанавливается на основании результатов послеоперационного патоморфологического исследования. Химиотерапия не показана пациенткам с нейроэндокринными опухолями, поскольку это низкопролиферативные опухоли с вялотекущим течением. При наличии отдаленных метастазов и при прогрессировании карциноида яичников, согласно международными руководствам, рекомендуется назначение аналога соматостатина [15, 16].

По данным литературы, при струмальном карциноиде исход заболевания благоприятный, медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не достигнуты. По данным опубликованных случаев и обзоров, наблюдение

за этой группой пациенток относительно короткое, что является ограничением для анализа отдаленных результатов [17].

В представленном клиническом случае субъективные симптомы отсутствовали, единственным проявлением заболевания был быстрый рост опухоли. В качестве хирургического лечения проведены абдоминальная тотальная гистерэктомия, двусторонняя сальпингоовариэктомия, оментэктомия, и ввиду отдаленного метастаза в полость правого предсердия вторым этапом выполнено удаление опухоли полости правого предсердия. Диагноз «струмальный карциноид», или «монодермальная тератома», подтвержден данными гистопатологического и ИГХ-исследований операционного материала. В связи с наличием метастазов в легкие в адьювантном режиме назначены аналоги соматостатина.

Несмотря на крайне высокие риски интраоперационных тромбоэмболических осложнений, пациентка успешно перенесла оба этапа оперативного лечения. В настоящее время она получает рекомендованную гормональную терапию. По результатам первого контрольного обследования признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Заключение

На примере представленного клинического случая можно сделать заключение о важности всесторонней предоперационной клинической диагностики, интраоперационной оценки и гистопатологического диагноза. Диагностические исследования при этой редкой злокачественной опухоли яичников имеют низкую специфичность и чувствительность, в большинстве случаев диагноз устанавливается на основании результатов послеоперационного патологоанатомического исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee D.H., Kim K.H. Peptide YY producing strumal carcinoid tumor of the ovary in a postmenopausal woman: a rare cause of chronic constipation. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(6): 602–7. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.602.
2. Virarkar M., Vulasala S.S., Morani A.C., Waters R., Gopireddy D.R., Kumar S., Bhosale P., Lall C. Neuroendocrine Neoplasms of the Gynecologic Tract. *Cancers (Basel).* 2022; 14(7): 1835. doi: 10.3390/cancers14071835.
3. Herrington C.S. (ed.). *Editorial Board WHOOT. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours.* 5th ed. International Agency for Research on Cancer. 2020.
4. Berney D.M., Stoneham S., Arora R., Shamash J., Lockley M. Ovarian germ cell tumour classification: views from the testis. *Histopathology.* 2020; 76(1): 25–36. doi: 10.1111/his.14016.
5. Stewart M.J., Willis R.A., Saram G.S.W. Argentaffine carcinoma (carcinoid tumour) arising in ovarian teratomas: a report of two cases. *J Pathol Bacteriol.* 1939; 49(1): 207–12. doi: 10.1002/path.1700490119.
6. Vora M., Lacour R.A., Black D.R., Turbat-Herrera E.A., Gu X. Neuroendocrine tumors in the ovary: histogenesis, pathologic differentiation, and clinical presentation. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(3): 659–65. doi: 10.1007/s00404-015-3865-0.
7. Niu D., Li Z., Sun L., Cao D. Carcinoid arising from the teratomatous bronchial mucosa in a mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 2018; 37(2): 123–27. doi: 10.1097/PGP.0000000000000393.
8. Robboy S.J., Scully R.E. Strumal carcinoid of the ovary: an analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. *Cancer.* 1980; 46(9): 2019–34. doi: 10.1002/1097-0142-(19801101)46:9<2019::aid-cnrcr2820460921>3.0.co;2-w.
9. Noh H.K., Kwon B.S., Kim Y.H., Lee N.K., Choi K.U., Suh D.S., Yamaguchi M., Iashiro H., Motohara K., Ohba T., Katayuchi T. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary: A pregnant patient exhibiting severe constipation and CEA elevation. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012; 4: 9–12. doi: 10.1016/j.gynor.2012.11.003.
10. Li X., Wang J.G., Zhao J., Song X., Wang H.Q. Ultrasound Imaging and Clinical Pathologic Analysis of Ovarian Strumal Carcinoid. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017; 10(3): 3691–96.
11. Gaurilcikas A., Gedgaudaitė M., Cizauskas A., Atstupenaite V., Paskauskas S., Gaurilcikiene D., Birzietis T., Vaitikiene D., Nadisauskienė R.J. Performance of the IOTA ADNEX Model on Selected Group of Patients with Borderline Ovarian Tumours. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(12): 690. doi: 10.3390/medicina56120690.
12. Borghese M., Razzore P., Ferrero A., Daniele L., Mariani L.L., Sgro L.G., de Rosa G., Biglia N. Metastatic bilateral strumal carcinoid: a case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2019; 39(9): 5053–56. doi: 10.21873/anticancer.13697.
13. Metwally I.H., Elalfy A.F., Awmy S., Elzahaby I.A., Abdelghani R.M. Primary ovarian carcinoid: a report of two cases and a decade registry. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2016; 28(4): 267–75. doi: 10.1016/j.jnci.2016.06.003.
14. Sharma A., Bhardwaj M., Ahuja A. Rare case of primary trabecular carcinoid tumor of the ovary with unusual presentation. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016; 55(5): 748–50. doi: 10.1016/j.tjog.2015.05.008.
15. Baudin E., Caplin M., Garcia-Carbonero R., Fazio N., Ferolla P., Filosso P.L., Frilling A., de Herder W.W., Hörsch D., Knigge U., Korse C.M., Lim E., Lombard-Bohas C., Pavel M., Scoazec J.Y., Sundin A., Berruti A., ESMO Guidelines Committee. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(4): 439–51. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.003.

16. Pavel M., Öberg K., Falconi M., Krenning E.P., Sundin A., Perren A., Berruti A.; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(7): 844–60. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.

17. Gurizzan C., Zamparini M., Volante M., Tovazzi V., Amoroso V., Consoli F., Petrelli F., Grisanti S., Bossi P., Berruti A. Outcome of patients with intrathyroidal thymic carcinoma: a pooled analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2021; 28(8): 593–604. doi: 10.1530/ERC-21-0123.

Поступила/Received 08.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 20.06.2025

Принята к публикации/Accepted 05.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Диль Ольга Сергеевна, младший научный сотрудник института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7265-4352. ORCID: 0000-0001-6562-7574.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; директор института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Черняков Александр Алексеевич, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6269-5998. ORCID: 0000-0003-0829-0340.

Трушук Юлия Михайловна, онколог отделения онкологии № 4, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9852-3387. ORCID: 0000-0001-5926-2601.

Павлюкова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделением лучевой и инструментальной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия).

Усов Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия).

Чернышова Арина Евгеньевна, студентка, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Диль Ольга Сергеевна: формулировка темы, сбор и обработка данных, написание текста статьи

Чернышова Алена Леонидовна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Черняков Александр Алексеевич: сбор и обработка данных, написание текста статьи.

Трушук Юлия Михайловна: сбор и обработка данных.

Павлюкова Елена Николаевна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Усов Владимир Юрьевич: сбор и обработка данных.

Чернышова Арина Евгеньевна: сбор и обработка данных.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: 04.02.25).

ABOUT THE AUTHORS

Olga S. Dil, MD, Junior Researcher, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6562-7574.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor of Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Alexander A. Chernyakov, MD, Junior Researcher, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0829-0340.

Yulia M. Trushchuk, MD, Oncologist, Oncology Department No. 4, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5926-2601.

Elena N. Pavlyukova, MD, DSc, Professor, Head of the Research Department of Radiation and Instrumental Diagnostics, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia).

Vladimir Yu. Usov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Research Department of Radiation and Instrumental Diagnostics, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia).

Arina E. Chernyshova, student, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga S. Dil: formulation of the review topic, data collection and processing, writing the text.

Alena L. Chernyshova: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander A. Chernyakov: data collection and processing, writing the text.

Yulia M. Trushchuk: data collection and processing.

Elena N. Pavlyukova: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Vladimir Yu. Usov: data collection and processing.

Arina E. Chernyshova: data collection and processing.

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 04/02/2025).

АКАДЕМИК РАН О.И. КИТ. К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



31 августа 2025 г. научное сообщество и коллеги сердечно поздравляют академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, генерального директора ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России Олега Ивановича Кита с 55-летним юбилеем!

Олег Иванович Кит – выдающийся ученый-онколог, признанный лидер в сфере организации здравоохранения и высшего медицинского образования. Его 30-летняя научно-практическая деятельность в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии отражена в более 1000 публикаций, в их числе 21 монография, 15 учебных пособий и 236 патентов на изобретения РФ.

Под руководством О.И. Кита за 15-летний период сформирована авторитетная научная школа в области онкологии и онкохирургии, ориентированная на разработку и внедрение инновационных хирургических подходов и методов лечения, основанных на углубленном изучении молекулярно-генетических, патогенетических и иммунологических механизмов злокачественных новообразований. Он является инициатором внедрения органосохраняющих, реконструктивных и малоинвазивных операций, а также усовершенствования хирургических приемов, направленных на профилактику послеоперационных осложнений.

О.И. Кит внес существенный вклад в создание современной инфраструктуры для онкологических исследований, включая организацию единого патологоанатомического центра и создание комплексного депозитария опухолевых образцов и выделенных из них ДНК и РНК, что позволило раз-

вернуть масштабные генетические исследования. Под его руководством ведутся исследования по молекулярному профилированию нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, выявлению прогностических маркеров кардиотоксичности, определению молекулярно-генетических предикторов течения глиальных опухолей, а также доклинические испытания новых противоопухолевых веществ.

За разработку и внедрение междисциплинарной стратегии в лечении колоректального рака в 2016 г. О.И. Киту присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники и присвоено звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники».

Академик О.И. Кит, как главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Южном федеральном округе, большое внимание уделяет повышению профессионального уровня врачей. За развитие онкологической службы и повышение качества онкологической помощи в Южном федеральном округе в 2020 г. О.И. Кит был награжден медалью имени Н.Н. Трапезникова «За вклад в развитие онкологической службы».

С 2015 г. О.И. Кит является заведующим кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. О.И. Кит – председатель Ученого совета и Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Под его руководством успешно защищены 21 докторская и 23 кандидатские диссертации.

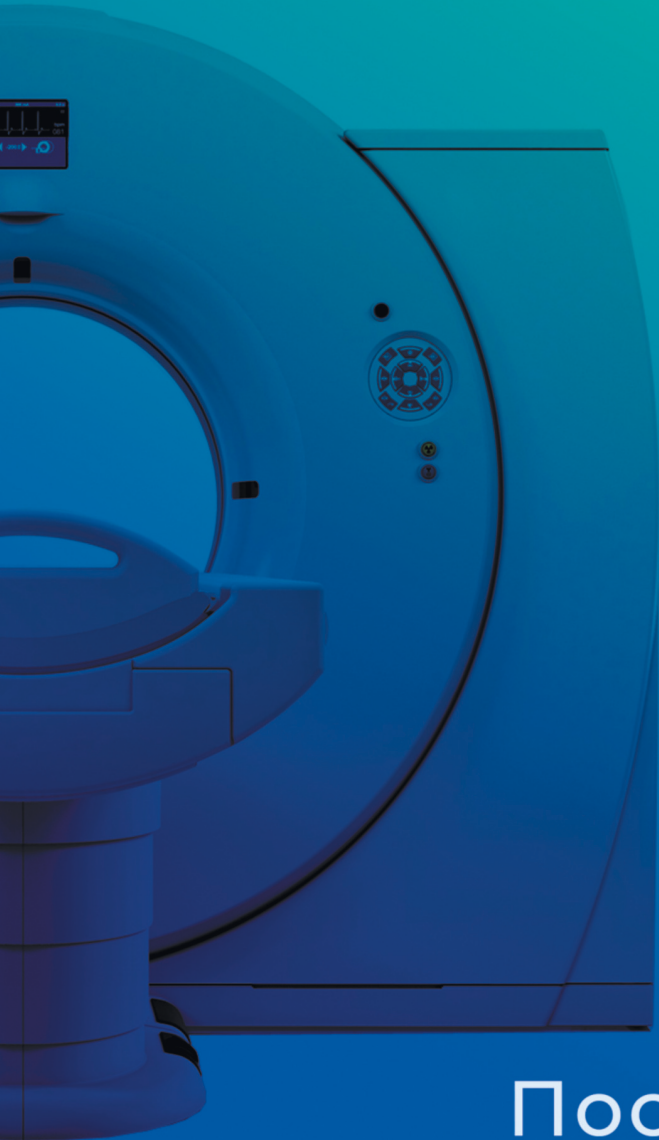
О.И. Кит является главным редактором научно-практического журнала «Южно-Российский онкологический журнал», который рецензируется ВАК. Он входит в состав научных редакционных советов журналов: «Вопросы онкологии», «Российский онкологический журнал», «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Биомедицина», «Наука Юга России» и «Cardiometry».

Масштабная работа О.И. Кита в сфере образования, науки, практической медицины, организационной и общественной деятельности отмечена многочисленными государственными, ведомствен-

ными и общественными наградами, в их числе «Заслуженный врач Российской Федерации», нагрудный знак «Отличник здравоохранения», медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением», Медаль ордена «За заслуги перед Ростовской областью», благодарственное письмо Президента Российской Федерации.

Его высокий профессионализм, чувство долга, внимательное и доброжелательное отношение к людям снискали авторитет и уважение среди научной общественности, коллег, учеников и пациентов.

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра онкологии и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Олега Ивановича Кита с юбилеем! Желают крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии, новых научных свершений и дальнейших успехов в ответственной и многогранной деятельности! Пусть знания и опыт и впредь служат развитию отечественной науки и здравоохранения.



NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru