

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 24, № 5' 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,
AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 20.11.2025 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 26,25; усл. печ. л. 24,41; уч.-изд. л. 25,53.

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, № 5 2025

Главный редактор -

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

Заместители главного редактора:

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

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

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

Отв. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

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

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

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

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

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

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

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

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

Address of the Editorial Office:

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

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

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

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

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



Printed: 20.11.2025
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, № 5 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. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
V.I. Chernov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editors:

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

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
E.V. Denisov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
L.D. Zhuikova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.N. 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>Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Чекина Ю.А., Халтурин В.Ю., Калинина Е.А., Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семиглазов В.Ф.</i> Смена парадигм, определение «рак молочной железы, ассоциированный с беременностью» устарело	5
<i>Зозуля А.Ю., Мусаелян А.А., Новиков С.Н., Орлов С.В., Одинцова С.В., Соловьева Е.П., Киндялова Л.В., Арсеньев А.И., Антипов Ф.Е., Гирдюк Д.В., Нехаева Т.Л.</i> Изучение эффективности комбинации стереотаксической лучевой терапии и иммунотерапии у пациентов с метастатическими солидными опухолями	17
<i>Эль-Хатиб М.А., Солопов М.В., Скланная Е.В., Попандопуло А.Г.</i> Сравнительный анализ моделей машинного обучения для прогнозирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями	27
<i>Скляр С.С., Нечаева А.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Олюшин В.Е., Самочерных К.А.</i> Клеточные маркеры воспаления в крови у пациентов с глиомами различной степени злокачественности (на англ.)	40

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Шуманская Д.В., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Пикин О.В., Каприн А.Д.</i> Переоценка значимости серологических опухоль-ассоциированных маркеров аденокарциномы легкого с учетом HE-4	53
<i>Калинчук А.Ю., Пацкан И.А., Вторушин С.В., Таширева Л.А.</i> Транскриптомные характеристики макрофагов микроокружения опухоли у пациенток с трижды негативным раком молочной железы в зависимости от PD-L1 статуса опухоли	64

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Панкова О.В., Вторушин С.В., Климова М.В., Письменный Д.С., Очиров М.О., Коломиец Л.А., Перельмутер В.М.</i> Интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке: диагностическая точность и ограничения	72
<i>Регентова О.С., Рогова Т.С., Антоненко Ф.Ф., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И., Сидибее Н., Полушкин П.В., Шевцов А.И., Близниченко М.А.</i> Нетипичный характер прогрессирования H3 K27M-мутантных диффузных срединных глиом после биопсии опухоли: серия клинических случаев	81
<i>Хатьков И.Е., Дроков М.Ю., Гасиева О.Ю.</i> Влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции	96
<i>Чичеватов Д.А., Калентьев В.В., Глухов А.Е.</i> Желудочная венозная гипертензия после панкреатодуоденэктомии: насколько важна эта проблема? (на англ.)	107

ОБЗОРЫ

<i>Янус Г.А., Иевлева А.Г., Малыгин А.Ю., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н.</i> Моногенная предрасположенность к развитию колоректального рака: особенности канцерогенеза и трансляционные аспекты ...	113
<i>Мустафин Р.Н.</i> Перспективы эпигенетических исследований нейрофиброматоза 1-го типа	128
<i>Ольховский И.А., Зуков Р.А., Столяр М.А., Li S.</i> Проблемы и перспективы использования наноразмерных терапевтических молекулярных композиций в онкологии	140
<i>Ходакова Д.В., Гончарова А.С., Галина А.В., Гурова С.В., Головинов И.В., Шульга А.А., Камлык Д.В.</i> Трополон и его производные: структура, синтез, применение в медицине (обзор) (на англ.)	163
<i>Иванов В.В., Комкова Т.Б., Перица Е.А., Петров Л.Ю., Удут Е.В., Хмелевская Е.С.</i> Хроническая описторхозная инвазия как фактор, отягощающий развитие холангиоцеллюлярного рака, по данным литературы	171

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Глумнушина Д.В., Валеева Р.Р., Руденко М.С., Мартынов А.А., Анохина Е.П., Пономаренко А.М.</i> Три редких клинических случая одновременного развития плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка	180
<i>Вусик М.В., Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Миллер С.В.</i> Случай лечения пациента с метастатическим центральным раком легкого с использованием фотодинамической терапии	190
<i>Васильев Н.В., Вторушин С.В., Хакимов Х.И., Анисеня И.И., Лоос Д.М., Бокова У.А.</i> Синдром Реклингхаузена–Энгеля. Скелетное проявление гиперпаратиреоидизма: обзор литературы и клиническое наблюдение	198

ЮБИЛЕЙ

Член-корреспондент РАН, профессор А.М. Беляев. К 65-летию со дня рождения	206
К 70-летию профессора Е.М. Франциянц	208

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Bondarchuk Y.I., Chekina Yu.A., Khalturin V.J., Kalinina E.A., Kudaiber-genova A.G., Semiglazova T.Y., Ulrikh E.A., Semiglazov V.F.** The paradigm shift, the definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated 5
- Zozulya A.Yu., Musaelyan A.A., Novikov S.N., Orlov S.V., Odintsova S.V., Solovyeva E.P., Kindyalova L.V., Arse-niev A.I., Antipov P.E., Girdyuk D.V., Nekhaeva T.L.** Investigation of the efficacy of the combination of stereotactic body radiation therapy and immunotherapy in patients with metastatic solid tumors 17
- El-Khatib M.A., Solopov M.V., Sklyannaya E.V., Popandopulo A.G.** Comparative analysis of machine learning models for predicting anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with hematologic malignancies 27
- Sklyar S.S., Nechaeva A.S., Ulitin A.Yu., Matsko M.V., Olyushin V.E., Samochernykh K.A.** Cellular immune inflamma-tion markers in the blood of patients with gliomas of different malignancy grades 40

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Sergeeva N.S., Karmakova T.A., Shumanskaya D.V., Alentov I.I., Marshutina N.V., Pikin O.V., Kaprin A.D.** Revision of the significance of serological tumor-associated markers for lung adenocarcinoma taking into account HE-4 53
- Kalinchuk A.Yu., Patskan I.A., Vtorushin S.V., Tashireva L.A.** Transcriptomic characteristics of tumor-associated mac-rophages in the microenvironment of triple-negative breast cancer depending on PD-L1 status 64

ONCOLOGY PRACTICE

- Pankova O.V., Vtorushin S.V., Klimova M.V., Pismenny D.S., Ochirov M.O., Kolomiets L.A., Perelmutter V.M.** Intra-operative cytological assessment of sentinel lymph nodes in gynecologic cancer: diagnostic accuracy and limitations .. 72
- Regentova O.S., Rogova T.S., Antonenko F.F., Parkhomenko R.A., Zelinskaya N.I., Sidibe N., Polushkin P.V., Shevtsov A.I., Bliznichenko M.A.** Uncommon pattern of H3 K27M-mutant diffuse midline glioma progression in children after open tumor biopsy: clinical cases 81
- Khatkov I.E., Drokov M.Yu., Gasieva O.Yu.** Impact of poly resistant bile flora on the development of infectious complications after pancreatoduodenectomy 96
- Chichevatov D.A., Kalentjev V.V., Glukhov A.E.** Gastric venous congestion after total pancreatectomy: how serious is the problem? 107

REVIEWS

- Yanus G.A., Iyevleva A.G., Malygin A.Yu., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N.** Monogenic predisposition to colorectal cancer: features of carcinogenesis and translational aspects113
- Mustafin R.N.** Prospects for epigenetic research in neurofibromatosis type 1 128
- Olkhovskiy I.A., Zukov R.A., Stolyar M.A., Li S.** Challenges and prospects of using nanoscale therapeutic molecular compositions in oncology 140
- Khodakova D.V., Goncharova A.S., Galina A.V., Gurova S.V., Golovinov I.V., Shulga A.A., Kamlyk D.V.** Tropolone and its derivatives: structure, synthesis, application in medicine (review) 163
- Ivanov V.V., Komkova T.B., Perina E.A., Petrov L.Yu., Udut E.V., Khmelevskaya E.S.** Chronic opisthorchiasis invasion as a factor aggravating the development of cholangiocellular carcinoma. A literature review 171

CASE REPORTS

- Toneev E.A., Dengina N.V., Glumnushina D.V., Valeeva R.R., Rudenko M.S., Martynov A.A., Anokhina E.P., Pono-marenko A.M.** Concurrent incidence of esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma: a report of three cases 180
- Vusik M.V., Cheremisina O.V., Menshikov K.Yu., Miller S.V.** Photodynamic therapy for the treatment of metachronous central lung cancer: a case report 190
- Vasiliev N.V., Vtorushin S.V., Khakimov Kh.I., Anisenya I.I., Loos D.M., Bokova U.A.** Recklinghausen–Engel syndrome and tumor-like skeletal lesions in hyperparathyroidism: literature review and clinical case 198

ANNIVERSARIES

- On the 65th anniversary of Prof. A.M. Belyaev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences 206
- On the 70th anniversary of Prof. E.M. Frantsiants 208

Для цитирования: Ульрих Д.Г., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Чекина Ю.А., Халтурин В.Ю., Калинина Е.А., Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семиглазов В.Ф. Смена парадигм, определение «рак молочной железы, ассоциированный с беременностью» устарело. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-5-16

For citation: Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Bondarchuk Y.I., Chekina Yu.A., Khalturin V.J., Kalinina E.A., Kudaibergenova A.G., Semiglazova T.Y., Ulrikh E.A., Semiglazov V.F. The paradigm shift, the definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-5-16

СМЕНА ПАРАДИГМ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ» УСТАРЕЛО

Д.Г. Ульрих^{1,2}, П.В. Криворотько¹, Е.К. Жильцова¹, Я.И. Бондарчук¹,
Ю.А. Чекина³, В.Ю. Халтурин², Е.А. Калинина³, А.Г. Кудайбергенова¹,
Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,3}, В.Ф. Семиглазов¹

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

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Введение. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖаб), диагностируется во время беременности или в течение 1-го года после родов и характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом по сравнению с РМЖ у небеременных пациенток. Это может быть связано с поздней диагностикой, биологическими особенностями опухоли (например, HER2-позитивность или трижды негативный статус), а также различиями в микроокружении опухоли во время беременности и лактации.

Цель исследования – определить прогноз РМЖ в зависимости от периода установления диагноза («на фоне беременности» или «в раннем послеродовом периоде»). **Материал и методы.** В исследование включены 56 пациенток с диагнозом РМЖаб, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2016 г. по август 2024 г. В 35 случаях РМЖ диагностирован во время беременности (БРМЖ), 21 пациентке диагноз установлен в послеродовом периоде (ППРМЖ). Пациентки были сопоставимы с 2 группами контроля, в которые было включено 70 и 42 больных в соответствии с возрастом на момент постановки диагноза (± 3 года), годом постановки диагноза (± 2 года), клинической стадией и подтипом ИГХ. **Результаты.** Средний возраст пациенток составил 34,9 года (от 27 до 45 лет). Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ (28/35, 80 %), с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (20/35, 57,1 %). На фоне лактации – на II–III стадиях 71,4 % (15/21), с поражением ЛУ – 71,4 % (15/21). 14 пациенток в группе ППРМЖ были с гормон-позитивными опухолями – 66,7 % (14/21). Большинство больных в группе БРМЖ (21/35, 60 %) были ER- и PR-отрицательными, у половины больных был тройной негативный подтип РМЖ (16/35, 45,7 %). Медиана наблюдения составила 50 мес (от 6 мес до 8 лет). Прогрессирование РМЖ на фоне беременности установлено в 22,9 % (8/35) случаев. Прогрессирование при РМЖ на фоне лактации составило 38,1 % (8/21). Трехлетние показатели БРВ в группе БРМЖ составили 73,1 % против 85,3 % в контрольной группе ($p=0,014$) и 51,1 % в послеродовом

периоде против 81,9 % в контрольной группе ($p=0,032$). **Заключение.** Время установки диагноза РМЖ во время беременности или в раннем послеродовом периоде может являться независимым фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Проведенное исследование продемонстрировало значимое снижение БРВ в группах БРМЖ (на 13,8 %) и ППРМЖ (на 30,8 %) по сравнению с сопоставимыми контрольными группами ($p<0,05$). Только разделение понятия рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, на БРМЖ и ППРМЖ может улучшить наше понимание особенностей биологии опухоли во время беременности, на фоне лактации и инволюции молочных желез.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, лактация, ранний послеродовый период, прогноз, злокачественные новообразования.

THE PARADIGM SHIFT, THE DEFINITION OF PREGNANCY-ASSOCIATED BREAST CANCER IS OUTDATED

D.G. Ulrikh^{1,2}, P.V. Krivorotko¹, E.K. Zhiltsova¹, Y.I. Bondarchuk¹,
Yu.A. Chekina³, V.J. Khalturin², E.A. Kalinina³, A.G. Kudaibergenova¹,
T.Y. Semiglazova^{1,2}, E.A. Ulrikh^{1,3}, V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia
47, Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Background. Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is diagnosed during pregnancy or within one year postpartum and is characterized by a more aggressive clinical course and poorer prognosis compared to breast cancer in non-pregnant patients. This is attributed to delayed diagnosis, distinct tumor biological features (such as HER2-positivity or triple-negative status), as well as differences in the tumor microenvironment during pregnancy and lactation. **Objective:** to determine the prognosis of breast cancer depending on the time to diagnosis (during pregnancy or in the early postpartum period). **Material and Methods.** The study included 56 patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer (PABC) who received treatment at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology and V.A. Almazov National Medical Research Center (Russian Ministry of Health) between January 2016 and August 2024. Among them, 35 cases of breast cancer were diagnosed during pregnancy (PrBC), 21 patients were diagnosed in the postpartum period (PPBC). These patients were matched with two control groups, comprising 70 and 42 patients, respectively, based on age at diagnosis (± 3 years), year of diagnosis (± 2 years), clinical stage, and immunohistochemical (IHC) subtype. **Results.** The mean patient age was 34.9 years (range: 27–45 years). Most pregnant women sought medical attention at breast cancer stages II–III (28/35, 80 %), with regional lymph node (LN) involvement (20/35, 57.1 %). Among lactating patients, 71.4 % (15/21) presented at stages II–III, with LN metastasis observed in 71.4 % (15/21). In the PPBC group, 66.7 % (14/21) of patients had hormone receptor-positive tumors. The majority of PrBC cases (21/35, 60 %) were ER- and PR-negative, with half of the patients exhibiting triple-negative breast cancer subtype (16/35, 45.7 %). The median follow-up duration was 50 months (range: 6 months to 8 years). Disease progression occurred in 22.9 % (8/35) of pregnancy-associated cases and 38.1 % (8/21) of lactation-associated cases. Three-year disease-free survival (DFS) rates were 73.1 % in the PrBC group versus 85.3 % in controls ($p=0.014$), and 51.1 % in the PPBC group versus 81.9 % in controls ($p=0.032$). **Conclusion.** The timing of breast cancer diagnosis (during pregnancy or in the early postpartum period) may serve as an independent prognostic factor for adverse outcomes. Our study demonstrated a statistically significant reduction in DFS rates in both PrBC (13.8 % decrease) and PPBC (30.8 % decrease) groups compared to the matched controls ($p<0.05$). Only separating pregnancy-associated breast cancer into PrBC and PPBC can improve our understanding of the tumor's biological behavior during pregnancy, lactation, and involution.

Key words: breast cancer, pregnancy, lactation, early postpartum period, prognosis, malignant neoplasms.

Введение

Традиционное определение рака молочной железы, ассоциированного с беременностью (РМЖАБ) – злокачественное новообразование (ЗНО) молочной железы, диагностированное во

время беременности либо в течение 1-го года после родов [1]. На основании этого определения большинство исследований объединяют эти два периода и показывают, что РМЖАБ составляет от 0,2 до 3,8 % всех случаев злокачественных ново-

образований молочной железы [2]. Этот показатель увеличивается до 7 % у женщин моложе 45 лет, преимущественно в возрасте 25–29 лет [3, 4].

Ряд исследований демонстрируют худший прогноз РМЖаБ по сравнению с небеременной когортой по показателям общей и безрецидивной выживаемости [5–11]. Существует несколько причин, объясняющих плохой прогноз РМЖаБ [12–14]: отсроченная диагностика, связанная с физиологическими изменениями организма женщины во время беременности; молодые женщины в возрасте до 45 лет редко проходят скрининг и обращаются за медицинской помощью на более поздних стадиях заболевания; повышенная экспрессия HER2 или наличие трижды негативных опухолей у пациенток в перименопаузе.

Однако вышеперечисленные факторы не могут объяснить противоречивые заключения исследований, сравнивающих когорты пациенток, которым диагноз был установлен на фоне беременности или на фоне лактации [5–11]. Несмотря на тесную связь между беременностью и послеродовым периодом, новые данные свидетельствуют о том, что эти понятия следует рассматривать по отдельности при постановке диагноза рак молочной железы [15, 16]. Это обусловлено различиями в морфогенезе и биологических процессах, которые претерпевает молочная железа во время этих двух событий, что может повлиять на течение заболевания и ответ на проводимую терапию. Исследования, описывающие микроокружение опухолей, связанных с беременностью, показали повышенный ангиогенез [17] и пролиферацию стволовых клеток молочной железы [18], что способствует более агрессивному росту ЗНО. После родов и лактации в молочных

железах идет процесс инволюции, это явление характеризуется апоптозом дифференцированных клеток, обширным ремоделированием тканей, инфильтрацией макрофагов и высокой активностью матриксных металлопротеиназ [19–21], эти механизмы связывают с повышенным риском метастазирования и распространения опухолевых клеток [22, 23].

Цель исследования – определить прогноз РМЖ в зависимости от периода установления диагноза («на фоне беременности» или «в раннем послеродовом периоде»).

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование включены пациентки с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) I–IV стадии в возрасте старше 18 лет, получившие лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2016 г. по август 2024 г. РМЖ, ассоциированный с беременностью (РМЖаБ), определялся как рак молочной железы, диагностированный во время беременности или в течение 12 мес после родов. Случаи были подразделены на 2 группы (рис. 1):

- 35 случаев РМЖ, диагностированного во время беременности (БРМЖ), данные этих пациенток в зависимости от срока гестации (триместра) представлены в ранее опубликованном исследовании [24];
- 21 случай РМЖ, установленного в послеродовом периоде (ППРМЖ), на фоне лактации.

Каждая пациентка с диагнозом РМЖ, ассоциированным с беременностью, была сопоставлена в соотношении 1:2 с контрольной группой небере-

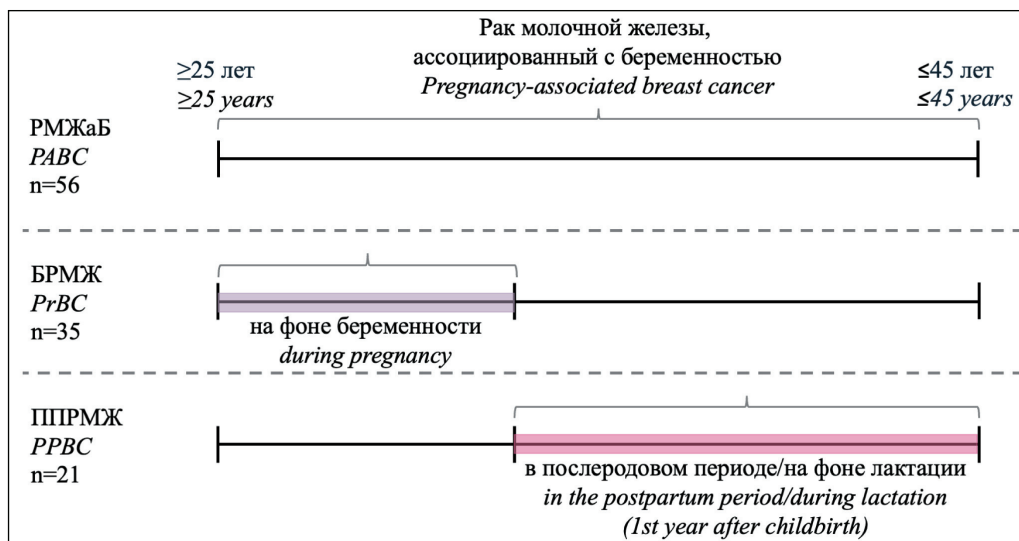


Рис. 1. Разделение понятия рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Примечания: РМЖаБ – рак молочной железы, ассоциированный с беременностью; БРМЖ – рак молочной железы на фоне беременности; ППРМЖ – рак молочной железы в послеродовом периоде/на фоне лактации (1-й год после родов); рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Classification of the definition of pregnancy-associated breast cancer

Notes: PABC – pregnancy-associated breast cancer; PrBC – breast cancer during pregnancy; PPBC – breast cancer in the postpartum period/during lactation (1st year after childbirth); created by the authors

менных пациенток в соответствии с возрастом на момент постановки диагноза (± 3 года), годом постановки диагноза (± 2 года), клинической стадией и подтипом ИГХ (Люминальный тип А; Люминальный тип В, Her2/neu негативный; Люминальный тип В, Her2/neu позитивный; Нелюминальный, Her2/neu позитивный тип; Тройной негативный тип). Женщины с неполными медицинскими записями или с последующим наблюдением ≤ 6 мес были исключены из исследования. Стадирование рака молочной железы осуществлялось согласно классификации злокачественных опухолей TNM (8-е издание, 2017).

Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 27. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка связи между факторами риска и прогрессированием заболевания проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 56 пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, из них 35 – диагноз РМЖ был установлен на фоне беременности и 21 – в послеродовом периоде (рис. 1), они были сопоставимы с 2 группами контроля, в которые были включены 70 и 42 пациентки соответственно (табл. 1). Средний возраст составил 34,9 года (от 25 до 45 лет). В возрасте 30–39 лет были 82,1 % (46/56) пациенток, и только 17,9 % (10/56) женщин были < 30 и ≥ 40 лет (рис. 2).

Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ (28/35, 80 %), с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (20/35, 57,1 %). На фоне лактации – на II–III стадиях 71,5 % (15/21), с поражением ЛУ – в 71,4 % (15/21) случаев. Отдаленное метастазирование у 5 (14,3 %, 5/35) беременных пациенток было локализовано в костях в комбинации с поражением головного мозга, плевры и печени. При ППРМЖ отдаленное метастазирование было диагностировано в 19,0 % случаев (4/21), в кости (3/4) и печень (1/4).

Большинство пациенток в группе БРМЖ были ER- и PR-отрицательными (21/35, 60 %), у половины больных был тройной негативный подтип РМЖ (16/35, 45,7 %). 14 женщин в группе ППРМЖ были с гормон-позитивными опухолями – 66,7 % (14/21). Генетические мутации в генах *BRCA* в группе БРМЖ выявлены в 30,3 %, после родов – в 38,5 % случаев.

Медиана наблюдения составила 50,0 мес (от 6 мес до 8 лет) в группе пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, и 50,3 мес (от 6 мес до 8 лет) в группе контроля. Прогрессирование РМЖ на фоне беременности установлено в 22,9 % (8/35)

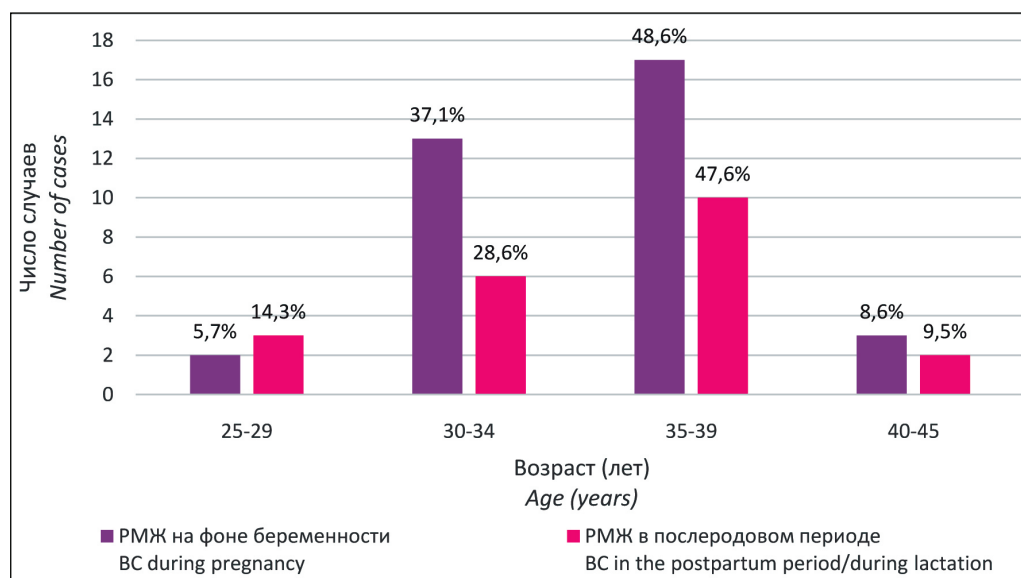


Рис. 2. Возраст 56 пациенток, включенных в исследование, с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Age of 56 patients included in the study with pregnancy-associated breast cancer. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Клинико-демографические характеристики пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, и в контрольных группах

Clinical and demographic characteristics of patients with pregnancy-associated breast cancer and in control groups

Характеристика/ Characteristic	Рак молочной железы/Breast cancer			
	Не ассоцииро- ванный с бере- менностью/ Not associated with pregnancy (n=70)	На фоне беременности/ During pregnancy (n=35)	Не ассоцииро- ванный с бере- менностью/ Not associated with pregnancy (n=42)	В послеродовом периоде/ In the postpartum period (n=21)
Возраст, лет (Me*)/Age, years (Me*)	34,9	34,9	34,9	34,8
Стадия/Stage				
0	2 (2,9 %)	1 (2,9 %)	—	—
I	2 (2,9 %)	1 (2,9 %)	4 (9,5 %)	2 (9,5 %)
II	32 (45,7 %)	16 (45,7 %)	18 (42,9 %)	9 (42,9 %)
III	24 (34,3 %)	12 (34,3 %)	12 (28,6 %)	6 (28,6 %)
IV	10 (14,2 %)	5 (14,2 %)	8 (19,0 %)	4 (19,0 %)
Степень дифференцировки (G)/Tumor grade (G)				
1	1 (1,4 %)	1 (2,9 %)	2 (4,8 %)	—
2	31 (44,3 %)	12 (34,3 %)	19 (45,2 %)	9 (42,9 %)
3	38 (54,3 %)	22 (62,8 %)	21 (50,0 %)	12 (57,1 %)
Молекулярно-гистологический подтип/Molecular–histological subtype				
Люминальный A/B, Her2/neu негативный/ Luminal A/B, Her2/neu–negative	26 (37,1 %)	13 (37,1 %)	20 (47,6 %)	10 (47,6 %)
Люминальный B, Her2/neu позитивный/ Luminal B, Her2-positive	12 (17,1 %)	6 (17,1 %)	18 (42,9 %)	9 (42,9 %)
Тройной негативный/Triple-negative	32 (45,8 %)	16 (45,8 %)	4 (9,5 %)	2 (9,5 %)
Наличие мутации**/Presence of a mutation**				
BRCA 1	23 (35,4 %)	9 (26,5 %)	5 (12,5 %)	3 (16,7 %)
BRCA 2	5 (7,7 %)	1 (2,9 %)	1 (2,5 %)	2 (11,1 %)
Мутации не обнаружены/No mutations detected	37 (56,9 %)	24 (70,6 %)	34 (85,0 %)	13 (72,2 %)

Примечания: * Me – медиана; ** – 11 пациенткам мутации не определялись; таблица составлена авторами.

Notes: * Me – median; ** – 11 patients had no mutations detected; created by the authors.

случаев, локорегионарный рецидив был у 1 пациентки (1/35, 2,9 %) через 3 года после комбинированного лечения. В соответствующей группе контроля прогрессирование отмечено в 14,3 % (10/70) случаев, локорегионарных рецидивов – в 4,3 % (3/70). Прогрессирование в группе РМЖ на фоне лактации составило 38,1 % (8/21), в группе контроля – 21,4 % (9/42) случаев.

Проанализирована безрецидивная выживаемость (БРВ) – интервал времени от начала лечения до рецидива или прогрессирования болезни. Показатели БРВ у пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, составили 68,9 % и были значимо ниже по сравнению с группой контроля – 85,3 % ($p=0,001$) (рис. 3). Однако более 40 мес (3-летняя БРВ) в группе рака молочной железы, диагностированного на фоне беременности, 73,1 % пациенток проживает без рецидивов и прогрессирования, а в группе РМЖ в послеродовом периоде – 51,1 %, по сравнению с группами контроля 85,3 % ($p=0,014$) и 81,9 % ($p=0,032$) соответственно (рис. 4). Это доказыва-

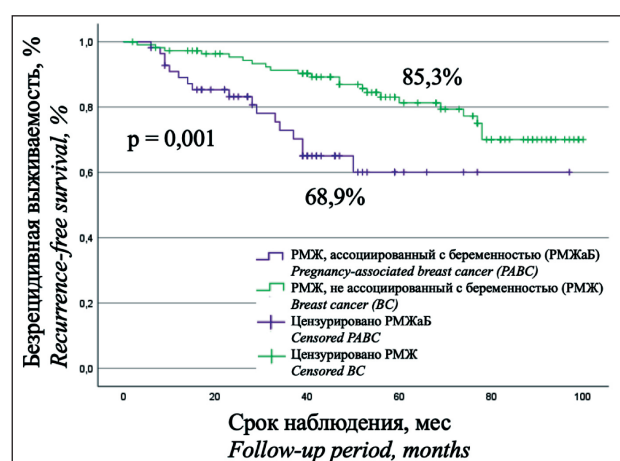


Рис. 3. Показатели безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, по сравнению с группой контроля.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Curve of recurrence-free survival rates in patients with pregnancy-associated breast cancer compared with the control group Note: created by the authors

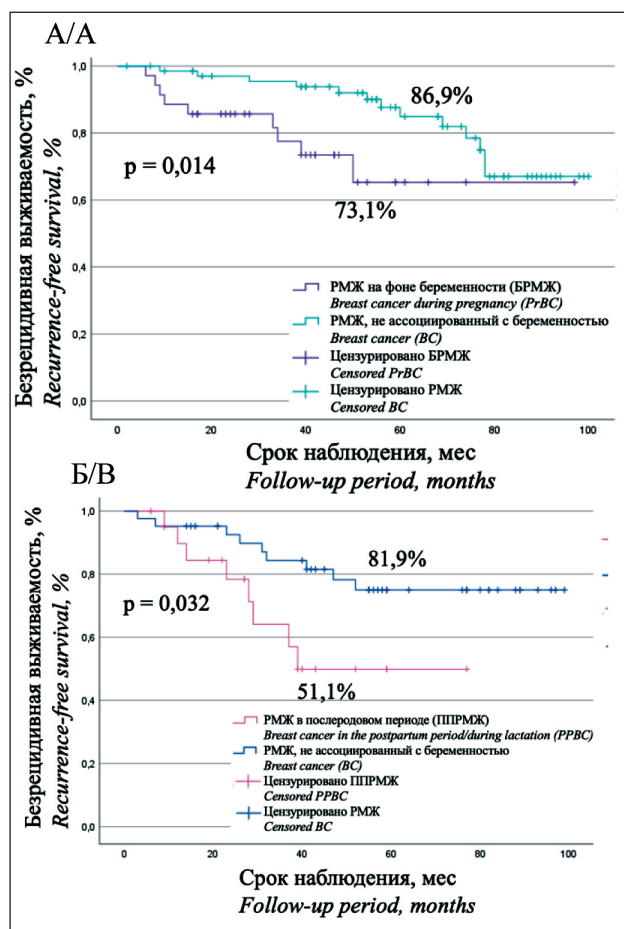


Рис. 4. Показатели безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы, установленным на фоне беременности (А), в послеродовом периоде (Б), по сравнению с соответствующими группами контроля.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Recurrence-free survival rates for patients with breast cancer diagnosed during pregnancy (A) and in the postpartum period (B) compared with the corresponding control groups.

Note: created by the authors

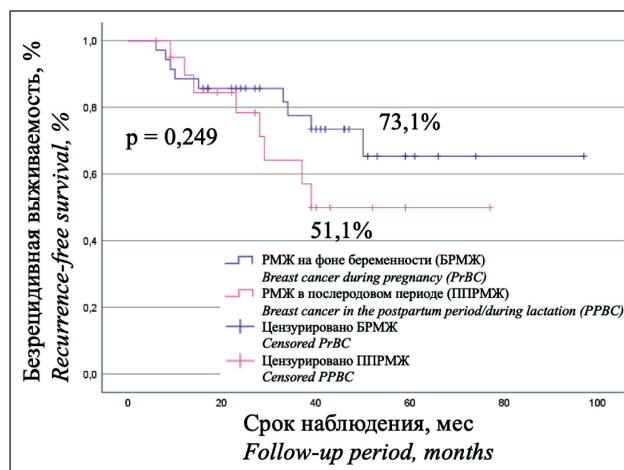


Рис. 5. Показатели безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Recurrence-free survival rates for patients with pregnancy-associated breast cancer. Note: created by the authors

ет худший прогноз при разделении понятий рака молочной железы, установленного во время беременности и в послеродовом периоде, и говорит о необходимости рассматривать их по отдельности. Статистически значимые различия не были получены при анализе показателей безрецидивной выживаемости между группами БРМЖ и ППРМЖ ($p=0,249$) (рис. 5).

Системное лечение на фоне беременности проведено 18 пациенткам (51,4 %, 18/35), оперативное вмешательство – 3 пациенткам (8,6 %, 3/35), 11 женщин (31,4 %, 11/35) отказались от проводимого лечения на фоне беременности и получали его лишь после родоразрешения. В группе с ППРМЖ с системной терапии начали лечение 81,0 % (17/21) пациенток, с хирургического этапа – 19,0 % (4/21). Лечение в группе ППРМЖ и соответствующей контрольной группе начиналось в одни и те же сроки, медиана между установкой диагноза РМЖ и началом лечения – 4 нед. Наибольший интервал между установкой диагноза и началом лечения был в группе БРМЖ у 5 пациенток, которые предпочли начать терапию после родоразрешения, срок более 3 мес (от 12 нед до 6 мес).

Из 115 (115/141, 81,6 %) пациенток в основных группах и группах контроля, которым проводилось неoadъювантное системное лечение, 47 (47/115, 40,9 %) достигли полного патоморфологического ответа после выполнения оперативного вмешательства (табл. 2), значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$).

Для оценки корреляционной связи и влияния различных факторов риска на развитие прогрессирования проведен отдельный анализ (табл. 3). Корреляционный анализ показал, что прогрессирование у пациенток в группе БРМЖ не связано с факторами риска плохого прогноза (стадия, степень дифференцировки, молекулярно-гистологической подтип, возраст пациенток, наличие мутаций). При дополнительном анализе влияния молекулярно-гистологического подтипа у пациенток с ППРМЖ на прогрессирование статистически значимые данные были получены в группе Люминального, Her2/neu негативного РМЖ (корреляция Спирмена – $-0,449$, $p=0,041$), а также в группе неполного патоморфологического ответа (корреляция Спирмена – $-0,625$, $p=0,022$).

Обсуждение

Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью, встречаются крайне редко – менее чем в 0,1 % случаев, наиболее распространенным среди них является рак молочной железы [1, 25]. Заболеваемость РМЖАБ демонстрирует тенденцию к росту, что обусловлено увеличением возраста рожениц и лидирующей ролью РМЖ в структуре злокачественных новообразований [11]. Тем не менее подобное сочетание остается достаточно редким: согласно исследованиям, в раз-

Таблица 2/Table 2

Частота достижения pCR после проводимого неoadъювантного системного лечения

Frequency of achieving pCR after neoadjuvant systemic treatment

Молекулярно-гистологический подтип/ Molecular-histological subtype	Рак молочной железы/Breast cancer							
	Не ассоциированный с беременностью/ Not associated with pregnancy (n=47)		На фоне беременности/ During pregnancy (n=24)		Не ассоциированный с беременностью/ Not associated with pregnancy (n=31)		В послеродовом периоде/ In the postpartum period (n=13)	
	pCR*	нет pCR/ no pCR	pCR	нет pCR/ no pCR	pCR	нет pCR/ no pCR	pCR	нет pCR/ no pCR
Люминальный A/B, Her2/neu негативный/ Luminal A/B, Her2/neu-negative	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	2 (15,4 %)	11 (84,6 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
Люм В/ Her2/neu позитивный/ Luminal B, HER2-positive	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	9 (50,0 %)	9 (50,0 %)	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)
Тройной негативный/ Triple-negative	13 (59,1 %)	9 (40,9 %)	8 (61,5 %)	5 (38,5 %)	—	—	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)
Общая/General	20 (42,6 %)	27 (57,4 %)	11 (45,8 %)	13 (54,2 %)	11 (35,5 %)	20 (64,5 %)	5 (38,5 %)	8 (61,5 %)
p	0,796				0,856			

Примечания: * – pCR полный патоморфологический ответ (pathological complete response); таблица составлена авторами.

Notes: * – pCR pathological complete response; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Корреляционная связь прогрессирования заболевания с факторами риска плохого прогноза

Correlation between disease progression and risk factors of poor prognosis

Факторы риска/ Risk Factors	Прогрессирование/Progression			
	БРМЖ/ PrBC		ППРМЖ/ PPBC	
	Корреляция Спирмена/ Spearman correlation	p-value	Корреляция Спирмена/ Spearman correlation	p-value
Возраст/Age	-0,101	0,564	-0,175	0,447
cN	0,311	0,69	0,406	0,68
Стадия/Stage	0,293	0,088	0,300	0,186
Наличие мутаций/Presence of mutations	0,113	0,525	0,246	0,324
Степень дифференцировки (G %)/Tumor grade (G %)	0,138	0,429	0,850	0,714
Ki67	-0,019	0,918	0,390	0,099
Молекулярно-гистологический подтип/ Molecular-histological subtype	-0,053	0,764	-0,449	0,041**
Достижение pCR*/Achievement of pCR*	-0,095	0,659	-0,625	0,022**
Отсрочка начала лечения/Delay in treatment initiation	-0,189	0,278	-	-

Примечания: * – пациентки, которым проводилась неoadъювантная терапия; ** – корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя %); таблица составлена авторами.

Notes: * – patients who received neoadjuvant therapy; ** – correlation is significant at the 0.05 level (two-sided %); created by the authors.

витых странах частота выявления РМЖ во время беременности составляет 1 случай на 3 000–10 000 гестаций [11, 26, 27]. Столь низкая распространенность затрудняет проведение достоверного анализа диагностических результатов и оценку эффективности проводимой терапии.

Молодые пациентки с диагнозом РМЖ формируют клинически уязвимую группу, характе-

ризующуюся менее благоприятным прогнозом по сравнению с женщинами старших возрастных категорий [28, 29]. После завершения лечения у данной когорты пациенток отмечается повышенный риск развития психосоциальных расстройств, обусловленных нарушениями репродуктивной функции, проявлениями индуцированной ранней менопаузы и снижением общего качества жизни

[30]. Неблагоприятный прогноз РМЖ у молодых пациенток имеет мультифакторную природу и связан как с агрессивными патоморфологическими характеристиками (высокая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия), так и с преобладанием молекулярно-биологических подтипов опухоли с высокой пролиферативной активностью (люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный) [31]. Кроме того, молодые пациентки чаще обращаются за медицинской помощью на более поздних стадиях заболевания в связи с отсутствием эффективных и надежных скрининговых программ РМЖ для данной возрастной группы [32]. В данном исследовании средний возраст пациенток составил 35 лет (от 25 до 45 лет), при этом максимальная частота выявления РМЖ зафиксирована в возрасте 30–39 лет (82,1 %, 46/56).

Риск развития рецидива или прогрессирования в нашем исследовании увеличивался среди пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, в течение обоих периодов (на фоне беременности и в послеродовом периоде) – 68,9 % против 85,3 % в группе контроля ($p=0,001$). Однако при разделении термина на РМЖ, диагностированный на фоне беременности и установленный на фоне лактации, и рассмотрении этих 2 групп по отдельности показатели БРВ оказались значительно хуже – с разницей в 30 % в когорте ППБМ по сравнению с группой контроля (51,1 vs 81,9 % соответственно, $p=0,032$). В когорте пациенток с БРМЖ по сравнению с группой контроля эта разница составила порядка 13 % (73,1 vs 86,9 % соответственно, $p=0,014$). Эти результаты соответствуют данным литературы, оценивающим прогноз РМЖ, ассоциированного с беременностью [13, 15, 33–35]. Н.А. Azim et al. проанализировали безрецидивную выживаемость в 10 исследованиях и сообщили о значительном увеличении риска рецидива при РМЖаБ по сравнению с контрольной группой [34]. Е.К. Hartman et al. позже проанализировали БРВ в 16 исследованиях и сообщили о повышенном риске рецидива, возникающего либо при РМЖ во время беременности, либо в течение двух лет после родов [35]. М.Ј. Halaska et al. сообщили о более коротком времени до рецидива РМЖ, установленного в послеродовом периоде, по сравнению с контрольной группой, не ассоциированной с беременностью, или беременной когортой пациенток ($p=0,0178$) [12]. W.R. Muñoz-Montaño et al. отметили худший прогноз при оценке безрецидивной выживаемости в группе БРМЖ и ППРМЖ по сравнению с группами контроля, 62 vs 78 % ($p=0,010$) и 63 vs 83 % ($p=0,034$) соответственно [8]. Несмотря на отсутствие ограничений в выполнении обследований при постановке диагноза ППРМЖ и приверженности пациенток к более раннему началу терапии, у данных больных наблюдается худший прогноз по сравнению с БРМЖ, которые сталкиваются со сложностями в выпол-

нении стандартных диагностических исследований (противопоказания к введению контрастных препаратов) и адекватном стадировании, а также возможными задержками в начале лечения, 51,1 vs 73,1 % соответственно ($p=0,249$).

В нашем исследовании не было значимых различий в ответе опухоли на неоадьювантное лечение. Из 37 (37/56, 66,1 %) пациенток в группах БРМЖ и ППРМЖ и 78 (78/112, 69,6 %) в группах контроля, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия, в 43,2 % (16/37, $p=0,796$) и 39,7 % (31/78, $p=0,856$) случаев соответственно достигнут полный патоморфологический регресс. Не отмечено значимых различий в отсутствии добавления таргетных препаратов к системному лечению на фоне беременности. В когорте ППРМЖ отмечена корреляционная связь люминального, Her2/neu негативного молекулярно-гистологического подтипа ($p=0,041$), а также отсутствия полного патоморфологического ответа после НАХТ ($p=0,022$) с прогрессированием заболевания. В 5-летнем многоцентровом исследовании А. Ploquin et al. при анализе БРВ в соответствии с молекулярно-гистологическим подтипом сообщается о схожей тенденции к увеличению прогрессирования при люминальном (61 % против группы контроля 70,5 %) и трижды негативном РМЖ (54,3 % против группы контроля 65,1 %), но не для нелюминальных HER2-положительных случаев [36].

При корреляционном анализе плохого прогноза РМЖаБ с факторами риска (степень дифференцировки, поражение регионарных лимфатических узлов, возраст пациенток, наличие мутаций) не получено значимых различий, следовательно, необходимо дальнейшее изучение морфологии и микроокружения опухоли во время беременности и в послеродовом периоде.

Заключение

Необходимо принять во внимание, что время установки диагноза на фоне беременности или в раннем послеродовом периоде может являться независимым фактором неблагоприятного прогноза при установке диагноза рак молочной железы. Проведенное исследование продемонстрировало достоверное снижение показателей БРВ в группах пациенток с диагнозом РМЖ, установленным на фоне беременности, на 13,8 % и в послеродовом периоде на 30,8 % по сравнению с сопоставимыми группами контроля ($p<0,05$). Только разделение понятия РМЖ, ассоциированный с беременностью, на БРМЖ и ППРМЖ может улучшить наше понимание особенностей биологии опухоли во время беременности, на фоне лактации и инволюции молочных желез. Такой подход способствует выявлению ключевых различий в морфологии и микроокружении опухоли, определяющих прогностические исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А., Дикарева Е.Л., Артеменко В.А., Комличенко Э.В., Урманчева А.Ф., Семизлазова Т.Ю., Ульрих Е.А. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы. Вопросы онкологии. 2024; 70(6): 1166–74. [Kalinina E.A., Pervunina T.M., Li O.A., Dikareva E.L., Artemenko V.A., Komlichenko E.V., Urmancheva A.F., Semizlavova T.Y., Ulrikh E.A. Malignant Tumors of the Reproductive System Detected During Pregnancy: Perinatal Outcomes. Problems in Oncology. 2024; 70(6): 1166–74. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174. EDN: ICYKBZ.
2. Boudy A.S., Zaccarini F., Selleret L., Arfi A., Guiggi I., Touboul C., Bendifallah S., Darai E. Oncological management of pregnancy-associated cancers: analysis from the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) network. Acta Oncol. 2020; 59(9): 1043–50. doi: 10.1080/0284186X.2020.1767300.
3. Sorouri K., Loren A.W., Amant F., Partridge A.H. Patient-Centered Care in the Management of Cancer During Pregnancy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023; 43: e100037. doi: 10.1200/EDBK_100037.
4. Loibl S., Schmidt A., Gentilini O., Kaufman B., Kuhl C., Denkert C., von Minckwitz G., Parokonnaya A., Stensheim H., Thomssen C., van Calsteren K., Poortmans P., Berveiller P., Markert U.R., Amant F. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol. 2015; 1(8): 1145–53. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413.
5. Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E., Li D.K., Nekhyudov L., Raebel M.A., Ritzwoller D.P., Partridge A.H., Pawloski P.A., Toh S. Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study. J. Womens Health (Larchmt). 2019; 28(2): 250–57. doi: 10.1089/jwh.2018.6962.
6. Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C., Jirstrom K., Cnattingius S., Fredriksson I., Dickman P.W., Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. Int J Cancer. 2018; 142(7): 1343–54. doi: 10.1002/ijc.31174.
7. Liao Q., Deng D., Xie Q., Gong X., Meng X., Xia Y., Ai J., Li K. Clinical characteristics, pregnancy outcomes and ovarian function of pregnancy-associated breast cancer patients: a retrospective age-matched study. BMC Cancer. 2022; 22(1): 152. doi: 10.1186/s12885-022-09260-6.
8. Muñoz-Montañó W.R., Cabrera-Galeana P., de la Garza-Ramos C., Azim H.A. Jr., Tabares A., Perez V., Porras Reyes F., Sanchez Benitez D., Alvarado-Miranda A., Lara-Medina F., Vazquez Romo R., Bargallo-Rocha E., Arrieta O., Villarreal-Garza C. Prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy and early postpartum according to immunohistochemical subtype: A matched case-control study. Breast Cancer Res Treat. 2021; 188(2): 489–500. doi: 10.1007/s10549-021-06225-4.
9. O'Sullivan C.C., Irshad S., Wang Z., Tang Z., Umbricht C., Rosner G.L., Christianson M.S., Stearns V., Smith K.L. Clinico-pathologic features, treatment and outcomes of breast cancer during pregnancy or the post-partum period. Breast Cancer Res Treat. 2020; 180(3): 695–706. doi: 10.1007/s10549-020-05585-7.
10. Suelmann B.B.M., van Dooyeweert C., van der Wall E., Linn S., van Diest P.J. Pregnancy-associated breast cancer: nationwide Dutch study confirms a discriminatory aggressive histopathologic profile. Breast Cancer Res Treat. 2021; 186(3): 699–704. doi: 10.1007/s10549-021-06130-w.
11. Wang B., Yang Y., Jiang Z., Zhao J., Mao Y., Liu J., Zhang J. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Thorac Cancer. 2019; 10(5): 1060–68. doi: 10.1111/1759-7714.13045.
12. Halaska M.J., Pentheroudakis G., Strnad P., Stankusova H., Chod J., Robova H., Petruzzelka L., Rob L., Pavlidis N. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. Breast J. 2009; 15(5): 461–67. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00760.x.
13. Plouquin A., Pistilli B., Tresch E., Frenel J.S., Lerebours F., Lesur A., Loustalot C., Bachelot T., Provansal M., Ferrero J.M., Coussy F., Debled M., Kerbrat P., Vinceneux A., Allouache D., Morvan F., Dalenc F., Guin S., Rouzier R., Vanlemmens L. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. Eur J Cancer. 2018; 95: 30–37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.030.
14. Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C., Jirstrom K., Cnattingius S., Fredriksson I., Dickman P.W., Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. Int J Cancer. 2018; 142(7): 1343–54. doi: 10.1002/ijc.31174.
15. Amant F., Lefrère H., Borges V.F., Cardonick E., Lambertini M., Loibl S., Peccatori F., Partridge A., Schedin P. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. Lancet Oncol. 2021; 22(6): 753–54. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00183-2.
16. Loibl S., Azim H.A. Jr., Bachelot T., Berveiller P., Bosch A., Cardonick E., Denkert C., Halaska M.J., Hoeltzenbein M., Johansson A.L.V., Maggen C., Markert U.R., Peccatori F., Poortmans P., Saloustros E., Saura C., Schmid P., Stamatakis E., van den Heuvel-Eibrink M., van Gerwen M., Vandecaveye V., Pentheroudakis G., Curigliano G., Amant F. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). Ann Oncol. 2023; 34(10): 849–66. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.001.
17. Gupta P.B., Proia D., Cingoz O., Weremowicz J., Naber S.P., Weinberg R.A., Kuperwasser C. Systemic stromal effects of estrogen promote the growth of estrogen receptor-negative cancers. Cancer Res. 2007; 67(5): 2062–71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3895.
18. Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M., Jackson K.W., Clarke M.F., Kawamura M.J., Wicha M.S. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. Genes Dev. 2003; 17(10): 1253–70. doi: 10.1101/gad.1061803.
19. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. Nat Rev Cancer. 2006; 6(4): 281–91. doi: 10.1038/nrc1839.
20. Jindal S., Gao D., Bell P., Albrektsen G., Edgerton S.M., Ambrosone C.B., Thor A.D., Borges V.F., Schedin P. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue-remodeling. Breast Cancer Res. 2014; 16(2): R31. doi: 10.1186/bcr3633.
21. O'Brien J., Schedin P. Macrophages in breast cancer: do involution macrophages account for the poor prognosis of pregnancy-associated breast cancer? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2009; 14(2): 145–57. doi: 10.1007/s10911-009-9118-8.
22. Borges V.F., Elder A.M., Lyons T.R. Deciphering Pro-Lymphangiogenic Programs during Mammary Involution and Postpartum Breast Cancer. Front Oncol. 2016; 6: 227. doi: 10.3389/fonc.2016.00227.
23. Lefrère H., Lenaerts L., Borges V.F., Schedin P., Neven P., Amant F. Postpartum breast cancer: mechanisms underlying its worse prognosis, treatment implications, and fertility preservation. Int J Gynecol Cancer. 2021; 31(3): 412–22. doi: 10.1136/ijgc-2020-002072.
24. Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Соломахина А.В., Амиров Н.С., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., Калинина Е.А., Семизлазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семизлазов В.Ф. Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2025; 21(2): 16–25. Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Bondarchuk Y.A.I., Solomakhina A.V., Amirov N.S., Mortada V.V., Pesotskiy R.S., Kalinina E.A., Semizlavova T.Y.U., Ulrikh E.A., Semizlavov V.F. Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint. Tumors of Female Reproductive System. 2025; 21(2): 16–25. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25. EDN: TSEELL.
25. Boudy A.S., Zaccarini F., Selleret L., Arfi A., Guiggi I., Touboul C., Bendifallah S., Darai E. Oncological management of pregnancy-associated cancers: analysis from the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) network. Acta Oncol. 2020; 59(9): 1043–50. doi: 10.1080/0284186X.2020.1767300.
26. Silverstein J., Post A.L., Chien A.J., Olin R., Tsai K.K., Ngo Z., van Loon K. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. JCO Oncol Pract. 2020; 16(9): 545–57. doi: 10.1200/OP.20.00077.
27. Dalmartello M., Negri E., La Vecchia C., Scarfone G., Buonomo B., Peccatori F.A., Parazzini F. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. Cancers (Basel). 2020; 12(6): 1356. doi: 10.3390/cancers12061356.
28. Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L., Habermann E.B., Boughey J.C. Adolescents and Young Adults with Breast Cancer have More Aggressive Disease and Treatment Than Patients in Their Forties. Ann Surg Oncol. 2019; 26(12): 3920–30. doi: 10.1245/s10434-019-07653-9.
29. Tesch M.E., Partridge A.H. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022; 42: 1–12. doi: 10.1200/EDBK_360970.
30. Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst. 2012; 104(5): 386–405. doi: 10.1093/jnci/djr541.
31. Guzmán-Arocho Y.D., Rosenberg S.M., Garber J.E., Vardeh H., Poorvu P.D., Ruddy K.J., Kirkner G., Snow C., Tamimi R.M., Peppercorn J., Schapira L., Borges V.F., Come S.E., Brachtel E.F., Marotti J.D., Warner E., Partridge A.H., Collins L.C. Clinicopathologic features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. Br J Cancer. 2022; 126(2): 302–309. doi: 10.1038/s41416-021-01597-2.
32. Costa L., Kumar R., Villarreal-Garza C., Sinha S., Saini S., Semwal J., Saxsena V., Zamre V., Chintamani C., Ray M., Shimizu C., Gusic L.H., Toi M., Lipton A. Diagnostic delays in breast cancer among young women: An emphasis on healthcare providers. Breast. 2024; 73: 103623. doi: 10.1016/j.breast.2023.103623.
33. Ramirez-Torres N., Rivas-Ruiz R., Reyes-López A. Breast Cancer in Pregnant Young Women: Clinicopathological Profile, Survival, and Pregnancy Outcomes. Cureus. 2023; 15(10): e47578. doi: 10.7759/cureus.47578.
34. Azim H.A. Jr., Santoro L., Russell-Edu W., Pentheroudakis G., Pavlidis N., Peccatori F.A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a

meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(7): 834–42. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004.

35. *Hartman E.K., Eslick G.D.* The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160(2): 347–60. doi: 10.1007/s10549-016-3989-3.

36. *Ploquin A., Pistilli B., Tresch E., Frenel J.S., Lerebours F., Lesur A., Loustalot C., Bachelot T., Provansal M., Ferrero J.M., Coussy F., Debled M.,*

Kerbrat P., Vinceneux A., Allouache D., Morvan F., Dalenc F., Guin S., Rouzier R., Vanlemmens L. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer.* 2018; 95: 30–37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.030.

Поступила/Received 31.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 22.09.2025

Принята к публикации/Accepted 24.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ульрих Дарья Глебовна, кандидат медицинских наук, онколог отделения опухолей молочной железы, онколог клинко-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8231-5996. ORCID: 0000-0002-1346-933X.

Криворотко Петр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2448-7506. ORCID: 0000-0002-4898-9159.

Жильцова Елена Константиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2029-4582.

Бондарчук Яна Игоревна, онколог отделения опухолей молочной железы, онколог клинко-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9546-3222. ORCID: 0000-0002-6442-0106.

Чекина Юлия Андреевна, акушер-гинеколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1655-9696. ORCID: 0009-0003-5149-2885.

Халтурин Вячеслав Юрьевич, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8490-1570. ORCID: 0000-0003-0253-720X.

Калинина Евгения Александровна, акушер-гинеколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1790-9839. ORCID: 0000-0002-2567-6168.

Кудайбергенова Асель Галимовна, кандидат медицинских наук, патологоанатом патологоанатомического отделения, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7797-088X.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, 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). ORCID: 0000-0002-4305-6691.

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродуктивных технологий, руководитель центра компетенций «Онкофертильность», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2701-8812.

Семиглазов Владимир Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0077-9619.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ульрих Дарья Глебовна: сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Криворотко Петр Владимирович: сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Жильцова Елена Константиновна: сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Бондарчук Яна Игоревна: анализ полученных данных и разработка дизайна исследования.

Чекина Юлия Андреевна: написание текста статьи.

Халтурин Вячеслав Юрьевич: написание текста статьи.

Калинина Евгения Александровна: анализ полученных данных и разработка дизайна исследования.

Кудайбергенова Асель Галимовна: консультативная помощь, редактирование.

Семиглазова Татьяна Юрьевна: консультативная помощь, редактирование.

Ульрих Елена Александровна: консультативная помощь, редактирование.

Семиглазов Владимир Фёдорович: обзор публикаций по теме статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, Коломяжский пр., 21), протокол № 1112-24-02С от 23.12.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Daria G. Ulrikh, MD, PhD, Oncologist, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1346-933X.

Petr V. Krivorotko, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4898-9159.

Elena K. Zhiltsova, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2029-4582.

Yana I. Bondarchuk, MD, Oncologist, Department of Breast Tumors, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6442-0106.

Yulia A. Chekina, MD, Gynecologist, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-5149-2885.

Viacheslav J. Khalturin, MD, Associate Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0253-720X.

Evgeniia A. Kalinina, MD, Gynecologist, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2567-6168.

Asel G. Kudaibergenova, MD, PhD, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Senior Researcher, Tumor Morphology Laboratory, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7797-088X.

Tatiana Y. Semiglazova, MD, DSc, Professor, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medicine 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). ORCID: 0000-0002-4305-6691.

Elena A. Ulrikh, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Reproductive Technologies, Head of the competence Center "Oncofertility", V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2701-8812.

Vladimir F. Semiglazov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Research Department, Chief Researcher, Research Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0077-9619.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daria G. Ulrikh: writing the text of the manuscript, collecting the data obtained, statistical processing of data and developing the design of the study.

Petr V. Krivorotko: writing the text of the manuscript, collecting the data obtained, statistical processing of data and developing the design of the study.

Elena K. Zhiltsova: writing the text of the manuscript, collecting the data obtained, statistical processing of data and developing the design of the study.

Yana I. Bondarchuk: data analysis and study design development.

Yulia A. Chekina: writing the text of the manuscript.

Viacheslav J. Khalturin: writing the text of the manuscript.

Evgeniia A. Kalinina: data analysis and study design development.

Asel G. Kudaibergenova: advisory assistance, editing.

Tatiana Y. Semiglazova: advisory assistance, editing.

Elena A. Ulrikh: advisory assistance, editing.

Vladimir F. Semiglazov: a review of publications on the topic 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.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of V.A. Almazov National Medical Research Center (21, Kolomyazhsky Pr., Saint Petersburg, 197341, Russia), protocol No. 1112-24-02S dated December 23, 2024.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Зозуля А.Ю., Мусаелян А.А., Новиков С.Н., Орлов С.В., Одинцова С.В., Соловьева Е.П., Киндялова Л.В., Арсеньев А.И., Антипов Ф.Е., Гирдюк Д.В., Нехаева Т.Л. Изучение эффективности комбинации стереотаксической лучевой терапии и иммунотерапии у пациентов с метастатическими солидными опухолями. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 17–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-17-26

For citation: Zozulya A. Yu., Musaelyan A. A., Novikov S. N., Orlov S. V., Odintsova S. V., Solovyeva E. P., Kindyalova L. V., Arseniev A. I., Antipov P. E., Girdyuk D. V., Nekhaeva T. L. Investigation of the efficacy of the combination of stereotactic body radiation therapy and immunotherapy in patients with metastatic solid tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 17–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-17-26

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

А.Ю. Зозуля¹, А.А. Мусаелян^{2,3}, С.Н. Новиков¹, С.В. Орлов^{2,3},
С.В. Одинцова^{2,3}, Е.П. Соловьева³, Л.В. Киндялова³, А.И. Арсеньев¹,
Ф.Е. Антипов¹, Д.В. Гирдюк¹, Т.Л. Нехаева¹

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

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

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³ООО «ЕвроСитиКлиник»

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 27

Аннотация

Цель исследования – изучить возможности совместного применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и иммунотерапии у пациентов с генерализованными злокачественными новообразованиями. **Материал и методы.** У 20 больных распространенными злокачественными новообразованиями с резистентностью к проводимой системной терапии осуществлялась попытка индукции/реиндукции иммунного ответа с помощью комбинации СТЛТ на один из опухолевых очагов и системной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ). СТЛТ осуществлялась в режиме 3 фракций по 8 Гр. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ), локального контроля осуществлялась с момента окончания облучения. Частота объективных ответов определялась через 12 нед после завершения СТЛТ с помощью критериев iRECIST. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2010 и R v. 3.6.2. Анализ выживаемости выполнялся с использованием метода Каплана–Майера. **Результаты.** Частота объективных ответов через 12 нед после окончания СТЛТ составила 15 %; 3- и 6-месячный локальный контроль – 75 и 44,4 % соответственно. Медиана ВБП достигла 4 мес, однолетняя ОВ – 60,5 %. **Заключение.** Полученные показатели ВБП позволяют предположить, что даже в прогностически крайне неблагоприятной группе больных комбинация СТЛТ и ИКТИ в ряде случаев позволяет достигнуть ответа на терапию.

Ключевые слова: метастатические опухоли, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), иммунотерапия.

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF THE COMBINATION OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY AND IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC SOLID TUMORS

A.Yu. Zozulya¹, A.A. Musaelyan^{2,3}, S.N. Novikov¹, S.V. Orlov^{2,3},
S.V. Odintsova^{2,3}, E.P. Solovyeva³, L.V. Kindyalova³, A.I. Arseniev¹,
P.E. Antipov¹, D.V. Girdyuk¹, T.L. Nekhaeva¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia
6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

³EuroCityClinic LLC
27, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Purpose: to study the combination of immunotherapy and stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with metastatic solid tumors. **Material and Methods.** The efficacy of a combination of SBRT and systemic therapy with immune checkpoint inhibitors was assessed in 20 patients with metastatic solid tumors resistant to systemic therapy. SBRT was administered in 3 fractions of 8 Gy. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and local control were assessed from the end of irradiation. The objective response rate was determined 12 weeks after completion of SBRT using iRECIST criteria. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2010 and R v. 3.6.2. Survival analysis was performed using the Kaplan-Mayer method. **Results.** The objective response rate at 12 weeks after SBRT was 15 %. The 3- and 6-month local control rates were 75 and 44.4 %, respectively. The median PFS reached 4 months, and the 1-year OS rate was 60.5 %. **Conclusion.** Progression-free survival rates obtained in our study suggest that the combination of SBRT and immune checkpoint inhibitors may provide a treatment response even in patients with extremely unfavorable prognosis.

Key words: metastatic tumors, stereotactic radiotherapy (SBRT), immunotherapy.

Активное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) позволило достигнуть существенного увеличения показателя общей выживаемости при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в первую очередь у больных немелкоклеточным раком легкого и меланомой [1, 2]. Однако большинство пациентов с распространенными солидными новообразованиями, получающих ИКТИ, имеют первичную резистентность к лечению, а у больных, которые отвечают на терапию, отмечается приобретенная резистентность, которая приводит к неэффективности дальнейшего применения ИКТИ [3–5].

Множественные пути уклонения опухоли от иммунного ответа лежат в основе как первичной, так и приобретенной устойчивости к ИКТИ. Комбинированные подходы с другими ИКТИ, химиотерапией и/или таргетной терапией позволили значительно увеличить эффективность терапии ИКТИ при ряде солидных опухолей [6]. Одним из таких подходов в преодолении механизма ускользания опухоли от иммунного ответа является сочетание лучевой и иммунотерапии [7].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) представляет собой метод дистанционной луче-

вой терапии, обеспечивающий возможность подведения высокой опухолецидной дозы к мишени с субмиллиметровой точностью за одну или несколько фракций. Важными особенностями СТЛТ являются значительное необратимое повреждение облученной опухоли, существенное снижение радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани и низкая гематологическая токсичность [8]. Стереотаксическая лучевая терапия может индуцировать системные эффекты за счет интенсивного повреждения опухолевой ткани, а именно массивное высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов, активацию противоопухолевого иммунитета, увеличение инфильтрации опухоли Т-клетками, повышение уровня Т-киллеров, Т-хелперов, снижение уровня Т-регуляторных клеток, изменение микроокружения опухоли [9, 10]. В клинических исследованиях показано, что СТЛТ не только вызывает выраженный локальный ответ со стороны облученных очагов, но и способствует индукции системного противоопухолевого ответа, вероятно, опосредованного иммунными механизмами [11].

Особого внимания заслуживают сообщения о том, что в эксперименте у животных с так называемым синдромом истощения иммунной

системы, которые после первичного ответа на терапию ИКТИ демонстрируют признаки прогрессирования опухолевого процесса, облучение одного или нескольких метастатических очагов может «восстановить» эффективность проводимой иммунной терапии [12]. К сожалению, в клинической практике вопрос наличия аддитивного или супераддитивного эффекта при совместном использовании СТЛТ и терапии ИКТИ остается малоизученным.

По этой причине нами инициировано проспективное исследование, посвященное изучению возможностей совместного применения СТЛТ и терапии ИКТИ у больных с генерализованными злокачественными новообразованиями. В представленной работе проанализированы промежуточные результаты совместного использования ИКТИ и СТЛТ.

Цель исследования – изучить возможности совместного применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и иммунотерапии у пациентов с генерализованными злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

На момент проведения промежуточного анализа в исследование включено 20 пациентов (7 женщин и 13 мужчин) с метастатическими формами злокачественных новообразований различных локализаций; средний возраст больных составил 61,7 года [95 % ДИ 56,9–66,5], клинико-морфологические характеристики представлены в табл. 1.

Основные критерии включения в исследование: гистологически подтвержденный диагноз солидной опухоли с инструментальными признаками метастатического процесса; доступная локализация как минимум одного опухолевого очага для выполнения СТЛТ; проведение терапии с использованием ИКТИ; статус пациента по шкале ECOG < 2. Критериями исключения стали анамнестические сведения и данные лабораторных исследований, свидетельствующие об имеющейся гематологической патологии (количество нейтрофилов < 1,5; количество тромбоцитов < 100), наличие сопутствующего заболевания в стадии декомпенсации.

Все пациенты, включенные в протокол, после подписания добровольного информированного согласия проходили лучевое лечение в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Системную лекарственную терапию больные получали в условиях ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова» Минздрава России и ООО «ЕвроСитиКлиник». У 20 (85 %) больных терапия ИКТИ уже проводилась до этапа выполнения СТЛТ. У 2 (10 %) больных СТЛТ в сочетании с ИКТИ инициировалась сразу после установления

метастатического характера опухолевого процесса, в 8 (40 %) случаях СТЛТ выполнялась при увеличении размеров очагов в процессе лечения в рамках стабилизации, у оставшихся 10 (50 %) пациентов попытка проведения СТЛТ и применения ИКТИ осуществлялась на фоне отмеченного прогрессирования заболевания. У 3 (15 %) пациентов СТЛТ проводилась вместе с началом терапии ИКТИ, в 17 (85 %) случаях СТЛТ использовалась при наличии прогрессирования заболевания на фоне проводимой иммунотерапии. В соответствии с первичной локализацией злокачественных новообразований пациенты, включенные в исследование, распределялись следующим образом (табл. 2): немелкоклеточный рак легкого (n=11), мелкоклеточный рак легкого (n=3), меланома (n=3), колоректальный рак (n=3).

Стереотаксическая лучевая терапия выполнялась на линейном ускорителе электронов «Novalis Tx» или «TrueBeam» (Varian Medical System, США). Предлучевая топометрическая подготовка осуществлялась на КТ-симуляторе «Somatom Definition AS» (Siemens, Германия) с использованием стандартных устройств для иммобилизации пациента с синхронизацией по дыханию (при необходимости). Для установления точных границ облучаемого очага, в зависимости от его локализации, использовались диагностические КТ, ПЭТ-КТ и МРТ изображения. Планирование СТЛТ в режиме ротационного объемно-модулированного облучения (VMAT) осуществлялось с помощью планирующей системы Eclipse, версия 4.0. Во всех случаях СТЛТ выполнялась в режиме 3 фракций с разовой дозой 8 Гр (СОД 24 Гр). Следует отметить, что этот режим фракционирования дозы рассматривается как субоптимальный с точки зрения локального контроля над облученной опухолью – суммарная очаговая доза, эквивалентная облучению в режиме классического фракционирования дозы (EQD) для α/β -10, составила 36 Гр, что было существенно ниже традиционных тумороцидных доз (EQD для α/β -10) – 100 Гр и выше, используемых при СТЛТ. Однако в настоящее время режим 3 фракции по 8 Гр рассматривается как наиболее «иммуногенный режим облучения» и представляется наиболее перспективным с точки зрения потенцирования эффектов терапии ИКТИ [13]. В связи с тем, что в представленном исследовании СТЛТ рассматривалась как инструмент усиления ответа на терапию ИКТИ, нами не облучались все выявляемые метастатические очаги, а проводилось облучение не более 2 опухолевых очагов (зона первичной опухоли/метастаз), обладающих наибольшим «иммуногенным» потенциалом [14].

В соответствии с целями исследования анализировались показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты локального контроля через 3 и 6 мес после завершения СТЛТ. Расчет показателей вы-

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика пациентов
Clinical and morphological characteristics of patients

№	Пол/Sex	Возраст/Age	Первичная локализация/ Primary localization	Гистология (PD-L1, молекулярный профиль – при наличии)/ Histology (PD-L1, molecular profile – if available)	Кол-во линий системной терапии до СТЛТ/ Number of lines of systemic therapy before SBRT
1	Ж/ F	50	Сосудистая оболочка глаза/ Choroid	Смешанная веретенноклеточная пигментная меланома/ Mixed spindle cell pigmented melanoma	1
2	Ж/ F	58	Легкое/Lung	Аденокарцинома легкого, PD-L1: TPS 90 %/ Adenocarcinoma, PD-L1: TPS 90 %	5
3	М/ M	61	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома, PD-L1: TPS 10 %/ Squamous cell carcinoma, PD-L1: TPS 10 %	2
4	Ж/ F	57	Сигмовидная кишка/ Sigmoid colon	Умеренно дифференцированная аденокарцинома/ Moderately differentiated adenocarcinoma	4
5	М/ M	74	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома/Squamous cell carcinoma	0
6	Ж/ F	43	Кожа/Skin	Невоклеточный тип меланомы кожи, BRAF-/Melanoma, BRAF-	1
7	М/ M	79	Легкое/Lung	Низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома/ Poorly differentiated squamous cell carcinoma	0
8	М/ M	66	Легкое/Lung	Мелкоклеточная карцинома/Small-cell carcinoma	1
9	М/ M	82	Легкое/Lung	Немелкоклеточная крупноклеточная карцинома, PD-L1: TPS 55 %/ Non-small-cell carcinoma, PD-L1: TPS 55 %	4
10	Ж/ F	67	Легкое/Lung	Мелкоклеточная карцинома/Small-cell carcinoma	6
11	М/ M	71	Легкое/Lung	Инвазивная муцинозная аденокарцинома легкого, KRAS+/ Mucinous adenocarcinoma, KRAS+	2
12	М/ M	55	Легкое/Lung	Низкодифференцированная аденокарцинома, PD-L1+; KRAS+; ALK, ROS-1, EGFR – не обнаружены/ Poorly-differentiated adenocarcinoma, PD-L1+; KRAS+; ALK, ROS-1, EGFR – non detected	2
13	М/ M	55	Легкое/Lung	Аденокарцинома солидно-железистого строения, PD-L1 низкий; EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, MET, HER2, KRAS, BRAF – не обнаружены/ Adenocarcinoma, PD-L1 –low; EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, MET, HER2, KRAS, BRAF – non detected	2
14	М/ M	54	Прямая кишка/ Rectum	Аденокарцинома кишки низкой степени злокачественности/ Adenocarcinoma	5
15	М/ M	62	Легкое/Lung	Мелкоклеточная карцинома/Small-cell carcinoma	5
16	М/ M	55	Легкое/Lung	Аденокарцинома, PD-L1: TPS 10 %, HER2 ex20ins+; ROS1, ALK, EGFR, KRAS – не обнаружены/ Adenocarcinoma, PD-L1: TPS 10 %, HER2 ex20ins+; ROS1, ALK, EGFR, KRAS – non detected	2
17	Ж/ F	60	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома/Squamous cell carcinoma	4
18	М/ M	47	Меланома/ Melanoma	Эпителиоидноклеточная беспигментная меланома/Epithelioid cell melanoma.	1
19	М/ M	61	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома, PD-L1: TPS<1 %/ Squamous cell carcinoma, PD-L1: TPS<1 %	1
20	Ж/ F	37	Сигмовидная кишка/ Sigmoid colon	Аденокарцинома кишечного типа low grade, KRAS+; MSI, BRAF, NRAS – не обнаружены/ Adenocarcinoma low grade, KRAS+; MSI, BRAF, NRAS – non detected	2

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Распределение пациентов по первичной локализации, облучаемому очагу и проведенной системной терапии

Characteristics of patients by primary localization, irradiated tumor and systemic therapy performed

Первичная локализация/ Primary localization	Кол-во пациентов/ облученных очагов/ Number of patients/ irradiated foci	Кол-во линий лекарственной терапии до СТЛТ (медиана)/ Lines of systemic therapy before SBRT	Локализация облученного очага/Localization of the irradiated focus					
			Печень/ Liver	Легкие/ Lung	Лимфоузлы/ Lymph nodes	Кости/ Bones	Мягкие ткани/ Soft tissues	Надпочечник/ Adrenal
Немелкоклеточный рак легкого/ Non-small cell lung cancer	11/13	2	1	9	0	1	1	1
Мелкоклеточный рак легкого/ Small cell lung cancer	3/3	5	1 (очаг облучен частично)/ 1 (partially irradiated)	1	1	0	0	0
Меланома/ Melanoma	3/3	1	1 (очаг облучен частично)/ 1 (partially irradiated)	0	2	0	0	0
Колоректальный рак/ Colorectal cancer	3/4	4	3	0	0	0	1	0
Всего/ Total	20/23	3	6	10	3	1	2	1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

живаемости осуществлялся с момента окончания СТЛТ. Кроме того, через 12 нед после облучения оценивалась частота объективных ответов на лечение. Частота объективных ответов (процент пациентов, у которых достигнут частичный или полный ответ на терапию в течение определенного периода времени) оценивалась с помощью iRECIST. Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и R v. 3.6.2. Анализ выживаемости выполнялся с использованием метода Каплана–Майера.

Результаты

Выживаемость без прогрессирования заболевания рассматривалась как основной показатель эффективности проводимой терапии. В исследуемой группе медиана ВБП составила 4 мес (рис. 1), через 6 мес наблюдения у 6 из 19 пациентов (1 случай – цензурируемый) не зафиксировано признаков прогрессирования опухолевого процесса: 6-месячная ВБП – 35 % [95 % ДИ 19,3–63,6 %]. При этом 9-месячная ВБП снизилась до 11,7 % [95 % ДИ 3,3–41,9 %]. При анализе показателей общей выживаемости медиана не была достигнута (рис. 2).

Учитывая небольшой период наблюдения (медиана наблюдения – 6,5 мес), проанализированы

краткосрочные результаты проведенной терапии. В общей группе 14 из 20 больных прожили 6 и более мес после окончания лучевого лечения, в 3 случаях время наблюдения оказалось меньше 6 мес (цензурированные больные), еще 3 больных погибли в первое полугодие после окончания СТЛТ. Таким образом, 6-месячная ОВ достигла 78,4 % [95 % ДИ 61,6–99,7 %], 1-летняя актуальная ОВ составила 60,5 % [95 % ДИ 39,0–93,8 %].

Несмотря на то, что СОД, подводимая на опухолевые очаги, была существенно ниже тумороцидной (EQD – 36 Гр по сравнению со стандартным EQD – 100 Гр и выше), через 3 мес после завершения облучения локальный контроль сохранялся у 15 (75 %) из 20 пациентов. Однако через 6 мес наблюдения локальный контроль сохранялся только у 8 (44,4 %) из 18 облученных больных, 2 пациента не достигли 6-месячного срока наблюдения. При этом следует отметить, что в 2 случаях в связи с большим размером метастатических очагов ($V > 90 \text{ см}^3$), наличием обширной зоны некроза при проведении СТЛТ с целью индукции иммунного ответа облучалась часть метастатического очага, накапливающая контрастный препарат и расположенная на периферии опухоли. Обращает на себя внимание, что у 14 (70 %) из 20 пациентов, включенных в промежуточный анализ, СТЛТ выполнялась на фоне многоочагового прогрессиру-

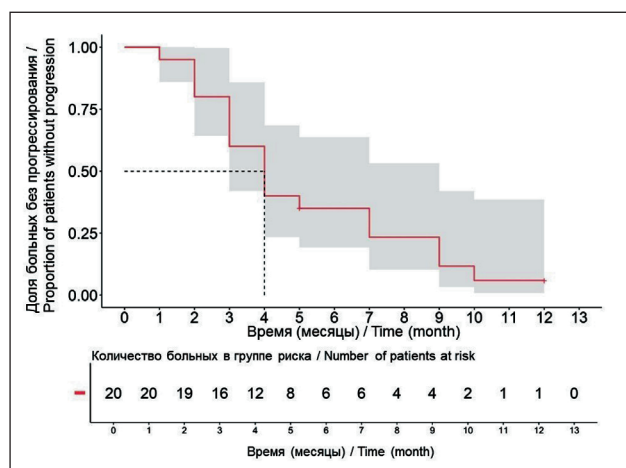


Рис. 1. График выживаемости без прогрессирования.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Progression-free survival graph.

Note: created by the authors

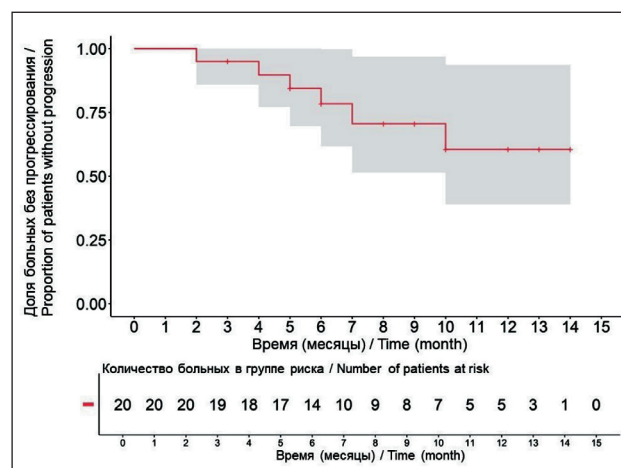


Рис. 2. График общей выживаемости.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Overall survival graph. Note: created by the authors

вания опухолевого процесса, и облученный очаг был не единственным проявлением заболевания. Как правило, в этих случаях облучению подвергались наиболее массивные и/или быстро растущие опухолевые очаги.

Через 12 нед после облучения частичный ответ наблюдался у 3 (15 %) больных: у 1 пациента с меланомой кожи, которому проводилось облучение пораженных аксиллярных лимфоузлов, у больного мелкокллеточным раком легкого, которому облучали метастазы в лимфоузлы средостения, и у больной колоректальным раком (СТЛТ проводилась на метастаз в перивезикальной клетчатке уретеро-вагинальной области). У всех 20 больных не зафиксировано постлучевых осложнений после проведенной СТЛТ, что позволяет говорить о безопасности метода.

Обсуждение

В последние годы появляется все больше данных о том, что комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и лучевой терапии может привести к повышению эффективности системного лечения. Ранее в проведенном нами исследовании было показано, что использование СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей ассоциировано с активацией Т-клеточного иммунного ответа, выражающейся в виде увеличения количества Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$); Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$); активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$) и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$). При этом наиболее выраженные и значимые изменения показателей иммунного статуса были отмечены через 3–4 нед после завершения СТЛТ [15].

В настоящее время активно изучаются системные эффекты СТЛТ, в первую очередь ее влияние на состояние иммунной системы и противоопухоле-

вый иммунитет. СТЛТ потенцирует эффективность терапии ИКТИ и в ряде клинических ситуаций способствует преодолению ускользания опухоли от иммунного ответа у больных после длительного приема ИКТИ [16]. Вместе с тем, клинические доказательства эффективности совместного применения СТЛТ и ИКТИ немногочисленны, отсутствуют четкие представления об оптимальных режимах СТЛТ при ее использовании для потенцирования действия ИКТИ, оптимальном порядке сочетания терапии ИКТИ и СТЛТ [13].

Однако отдельные публикации, посвященные указанным вопросам, позволяют предположить наиболее перспективные направления исследований в этой области. В доклинических исследованиях сочетания ИКТИ и радиотерапии на мышах обнаружено, что иммуномодулирующий эффект гипофракционированной лучевой терапии был более выраженным по сравнению с однократной высокой абляционной дозой облучения [9]. Е.В. Golden et al. и М.А. Postow et al. отмечают, что абскопальные ответы у пациентов с распространенной меланомой и НМРЛ зарегистрированы у пациентов, получавших ИКТИ (анти-CTLA4) и облучение в разовой дозе менее 10 Гр в количестве 3–5 фракций [17, 18]. D. Schae et al. указывают, что «для облегчения перекрестной презентации антигена» при облучении опухоли необходимо использовать разовую дозу от 7,5 Гр или выше [19].

Особого внимания заслуживает проспективное исследование PEMBRO-RT, в котором у онкологических больных сравнивалась противоопухолевая эффективность пембролизумаба в режиме монотерапии (контрольная группа) с комбинацией СТЛТ на одиночный очаг в режиме 3 фракции по 8 Гр, которые выполнялись за неделю до начала терапии пембролизумабом (экспериментальная группа) [20]. В экспериментальной группе частота объективных ответов на 12-й нед составила 36 %,

тогда как в контрольной группе этот показатель равнялся 18 %. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о значимом преимуществе в выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП в контрольной группе – 1,9 мес, в экспериментальной – 6,6 мес) и общей выживаемости (медиана ОВ в контрольной группе – 7,6 мес, в экспериментальной – 15,9 мес) у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих СТЛТ и иммунотерапию. Исследователями выбран режим фракционирования 3 фракции $\times$ 8 Гр на опухолевый очаг из-за возможности реализации Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа с минимальным потенциалом развития токсических эффектов, вызванных добавлением лучевой терапии [20].

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы CHEERS [21] проводилось сравнение эффективности и безопасности комбинации СТЛТ с ИКТИ у 99 пациентов с олигометастатическими солидными опухолями (метастатическая меланома, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого). Пациенты были рандомизированы (1:1) для иммунотерапии анти-PD-1 или анти-PD-1 препаратами в соответствии со стандартом лечения (контрольная группа, $n=52$) или в сочетании со стереотаксической лучевой терапией на метастатические очаги в режиме 3 фракции по 8 Гр, максимум на 3 очага, до второго или третьего цикла иммунотерапии, в зависимости от частоты введения (экспериментальная группа, $n=47$). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП); вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), частоту объективных ответов, частоту местного контроля и токсические эффекты. Улучшение ОВ или ВБП после добавления субаблативной СТЛТ к ИКТИ у исследуемых пациентов не отмечено, хотя тенденция к улучшению отдаленных результатов прослеживалась. Медиана ВБП при иммунотерапии составила 2,8 мес (95 % ДИ, 2,5–8,4) против 4,4 мес (95 % ДИ, 2,8–7,8) при добавлении лучевой терапии (HR, 0,95; 95 % ДИ, 0,58–1,53; $p=0,82$). Медиана ОВ составила 11,0 (95 % ДИ, 9,0 – не достигнуто) и 14,3 (95 % ДИ, 11,0 – не достигнуто) мес соответственно (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,48–1,41; $p=0,47$). Исследователи также сообщили о незначительной разнице в частоте объективных ответов – 22 и 27 % соответственно ($p=0,56$).

Отдельного внимания заслуживает исследование A. Sharabi et al., результаты которого

опубликованы в сентябре 2025 г. [22]. Пациенты рандомизированы (1:1) для получения иммунотерапии анти-PD-1/анти-PD-1/ анти-CTLA-4 препаратами в соответствии со стандартом лечения (контрольная группа, $n=48$) или в сочетании иммунотерапии со стереотаксической лучевой терапией на опухолевый очаг в режиме 3 фракции по 9,5 Гр (экспериментальная группа, $n=58$). СТЛТ проводили сразу после 1 цикла иммунотерапии, у исследуемых пациентов был как минимум один необлученный таргетный очаг для контроля. Допускалась любая предшествующая системная лекарственная терапия. Медиана выживаемости без прогрессирования в экспериментальной группе – 2,38 vs 1,88 мес в контрольной группе. Медиана ОВ в группе СТЛТ + ИТ – 14,1 vs 12,6 мес в группе иммунотерапии [22]. Анализируя результаты нашего исследования (медиана ВБП – 4 мес) и исследования A. Sharabi et al. (медиана ВБП – 2,38 мес), можно говорить о сопоставимости результатов, однако требуется продолжение работы по дальнейшему изучению данной методики.

Заключение

Принципиальной особенностью и недостатком выполненного нами исследования являются отсутствие контрольной группы, гетерогенность включенных больных. Кроме того, необходимо отметить, что большинство пациентов к моменту начала лучевой лечения имели распространенный опухолевый процесс, прогрессирующий на фоне проводимой системной терапии, в том числе терапии ИКТИ. Тем не менее достигнутые показатели выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП – 4 мес) позволяют предположить, что даже в этой прогностически крайне неблагоприятной группе комбинация СТЛТ и ИКТИ способна в ряде случаев привести к ответу на проводимую терапию. Целесообразно продолжение исследований по поиску наиболее иммуномодулирующих режимов фракционирования для формирования мощного радиоиндуцированного иммунного ответа; объема облучения, требующегося для полной реализации иммуногенных эффектов. Можно предположить, что комбинация стереотаксической лучевой терапии и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа работает оптимальным образом при олигометастатическом опухолевом процессе с меньшей опухолевой массой. Однако необходимо продолжение исследования для уточнения показаний и разработки методических вопросов совместного использования СТЛТ и ИКТИ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Musaelyan A.A., Moiseyenko F.V., Emileva T.E., Oganesyan A.P., Oganyan K.A., Urtenova M.A., Odintsova S.V., Chistyakov I.V., Degtyarev A.M., Akopov A.L., Imanyantov E.N., Orlov S.V. Clinical predictors of response to single-agent immune checkpoint inhibitors in chemotherapy-pretreated non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2024; 20(4): 32. doi: 10.3892/mco.2024.2730.
2. Xia L., Liu Y., Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions.

Oncologist. 2019; 24(Suppl 1): 31–41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.

3. Musaelyan A.A., Odintsova S.V., Musaelyan K.A., Urtenova M.A., Solovyova E.P., Menshikova L.I., Orlov S.V. Predictive markers of response to immune checkpoint inhibitor rechallenge in metastatic non-small cell lung cancer. *Explor Target Antitumor Ther.* 2024; 5(6): 1271–88. doi: 10.37349/etat.2024.00275.

4. Gros A., Robbins P.F., Yao X., Li Y.F., Turcotte S., Tran E., Wunderlich J.R., Mixon A., Farid S., Dudley M.E., Hanada K., Almeida J.R., Dar-

ko S., Douek D.C., Yang J.C., Rosenberg S.A. PD-1 identifies the patient-specific CD8⁺ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest*. 2014; 124(5): 2246–59. doi: 10.1172/JCI73639.

5. Kansy B.A., Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Jie H.B., Shayan G., Lei Y., Moskovitz J., Moy J., Li J., Brandau S., Lang S., Schmitt N.C., Freeman G.J., Gooding W.E., Clump D.A., Ferris R.L. PD-1 Status in CD8⁺ T Cells Associates with Survival and Anti-PD-1 Therapeutic Outcomes in Head and Neck Cancer. *Cancer Res*. 2017; 77(22): 6353–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3167.

6. Musaelyan A.A., Odintsova S.V., Urtenova M.A., Solovyova E.P., Kindyalova L.V., Orlov S.V. Efficacy of immune checkpoint inhibitors rechallenge and metronomic cyclophosphamide with or without bevacizumab in metastatic nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2025; 36(7): 583–91. doi: 10.1097/CAD.0000000000001723.

7. Breen W.G., Leventakos K., Dong H., Merrell K.W. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy. *J Thorac Dis*. 2020; 12(11): 7011–23. doi: 10.21037/jtd-2019-cptn-07.

8. Xing D., Siva S., Hanna G.G. The Abscopal Effect of Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy: Fool's Gold or El Dorado? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31(7): 432–43. doi: 10.1016/j.clon.2019.04.006.

9. Demaria S., Formenti S.C. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol*. 2012; 2: 153. doi: 10.3389/fonc.2012.00153.

10. Trujillo J.A., Sweis R.F., Bao R., Luke J.J. T Cell-Inflamed versus Non-T Cell-Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. *Cancer Immunol Res*. 2018; 6(9): 990–1000. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0277.

11. Ngwa W., Irabor O.C., Schoenfeld J.D., Hesser J., Demaria S., Formenti S.C. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18(5): 313–22. doi: 10.1038/nrc.2018.6.

12. Twyman-Saint Victor C., Rech A.J., Maity A., Rengan R., Pauken K.E., Stelekati E., Benci J.L., Xu B., Dada H., Odorizzi P.M., Herati R.S., Mansfield K.D., Patsch D., Amaravadi R.K., Schuchter L.M., Ishwaran H., Mick R., Pryma D.A., Xu X., Feldman M.D., Gangadhar T.C., Hahn S.M., Wherry E.J., Vonderheide R.H., Minn A.J. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015; 520(7547): 373–77. doi: 10.1038/nature14292.

13. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. A Comprehensive Guide*. Second Edition. Ed. by D.M. Trifiletti, S.T. Chao, A. Sahgal, J.P. Sheehan. Springer, 2024. 471 p. ISBN: 978-3-031-67742-7. doi: 10.1007/978-3-031-67743-4.

14. Novikov S.N., Baldueva I.A., Zozulya A.Y., Emelyanova N.V., Girdyuk D.V., Arsenyev A.I., Alexandrovna E., Tyuryaeva E.I., Antipov E.I.F.E., Girshovich M.M., Kanayev S.V. Peripheral blood lymphocyte changes after stereotactic ablative body radiotherapy to lung or liver metastases in patients with oligometastatic cancers. *Radiat Oncol J*. 2023; 41(1): 23–31. doi: 10.3857/roj.2022.00521.

15. Зозуля А.Ю., Новиков С.Н., Балдуева И.А., Гирдюк Д.В., Емельянова Н.В., Тюреева Е.И., Федосова Е.А., Антипов Ф.Е., Наволока А.Е., Канаев С.В., Беляев А.М. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2020; 66(3): 277–82. [Zozulya A.Yu., Novikov S.N., Baldueva I.A., Girdyuk D.V., Emelyanova N.V., Tyuryaeva E.I., Fedosova E.A., Antipov F.E., Navoloka A.E., Kanaev S.V., Belyaev A.M. Changes in the immune status of patients with metastatic solid tumors during stereotactic radiation therapy. *Problems in Oncology*. 2020; 66(3): 277–82. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-277-282. EDN: LJGPPW.

16. Chen Y., Gao M., Huang Z., Yu J., Meng X. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances, and future challenges. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1): 105. doi: 10.1186/s13045-020-00940-z.

17. Golden E.B., Demaria S., Schiff P.B., Chachoua A., Formenti S.C. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2013; 1(6): 365–72. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0115.

18. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A., Yamada Y., Yuan J., Kitano S., Mu Z., Rasalan T., Adamow M., Ritter E., Sedrak C., Jungbluth A.A., Chua R., Yang A.S., Roman R.A., Rosner S., Benson B., Allison J.P., Lesokhin A.M., Gnjatic S., Wolchok J.D. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(10): 925–31. doi: 10.1056/NEJMoa1112824.

19. Schaeue D., Ratikan J.A., Iwamoto K.S., McBride W.H. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(4): 1306–10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.049.

20. Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F., van der Noort V., de Vries J.F., Aerts J.G.J.V., Dumoulin D.W., Bahce I., Niemeijer A.N., de Langen A.J., Monkhorst K., Baas P. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5(9): 1276–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.

21. Spaas M., Sundahl N., Kruse V., Rottey S., de Maeseneer D., Duprez F., Lievens Y., Surmont V., Brochez L., Reyniers D., Danckaert W., Goetghebeur E., van den Begin R., van Gestel D., Renard V., Dirix P., Ost P. Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(9): 1205–13. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2132.

22. *Checkpoint Blockade Immunotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Metastatic Disease*. NCT02843165. [Internet]. [cited 30.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02843165?intr=sbrt%20immunotherapy&viewType=Table&rank=2&tab=results>.

Поступила/Received 12.09.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 06.10.2025

Принята к публикации/Accepted 24.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зозуля Антон Юрьевич, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения радиотерапии, старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3344-5337. ORCID: 0000-0003-0635-6967.

Мусаелян Арам Ашотович, кандидат медицинских наук, онколог отделения химиотерапии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7570-2256.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7346-0687. Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Одинцова Светлана Валентиновна, кандидат медицинских наук, онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник»; онколог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5591-7746.

Соловьева Екатерина Петровна, кандидат медицинских наук, онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8782-6836.

Киндялова Лилия Викторовна, онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 59763258500.

Арсеньев Андрей Иванович, доктор медицинских наук, радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9215-6839. ORCID: 0000-0002-3100-6451.

Антипов Филипп Евгеньевич, радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8505-4977.

Гирдюк Дмитрий Викторович, лаборант-исследователь научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Нехаева Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая научным отделом онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5366-8969. Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зозуля Антон Юрьевич: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Мусаелян Арам Ашотович: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Новиков Сергей Николаевич: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Орлов Сергей Владимирович: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Одинцова Светлана Валентиновна: сбор материала исследования.

Соловьева Екатерина Петровна: сбор материала исследования.

Киндялова Лилия Викторовна: сбор материала исследования.

Арсеньев Андрей Иванович: сбор материала исследования.

Антипов Филипп Евгеньевич: сбор материала исследования.

Гирдюк Дмитрий Викторович: статистический анализ, научное редактирование.

Нехаева Татьяна Леонидовна: статистический анализ, научное редактирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 12 от 30.05.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Anton Yu. Zozulya, MD, PhD, Radiation Therapist, Department of Radiotherapy; Senior Researcher, Department of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0635-6967.

Aram A. Musaelyan, MD, PhD, Oncologist, Department of Chemotherapy, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia; Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7570-2256.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Head of the Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Sergey V. Orlov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Oncology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia; Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Svetlana V. Odintsova, MD, PhD, Oncologist, EuroCityClinic LLC; Oncologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5591-7746.

Ekaterina P. Solovyeva, MD, PhD, Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia).

Liliana V. Kindyalova, MD, Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 59763258500.

Andrey I. Arseniev, MD, DSc, Radiation Therapist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3100-6451.

Philipp E. Antipov, MD, PhD, Radiation Therapist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8505-4977.

Dmitriy V. Girdyuk, Research Lab Assistant, Oncoimmunology Research Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia).

Tatyana L. Nekhaeva, MD, PhD, Head of the Oncoimmunology Research Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anton Yu. Zozulya: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Aram A. Musaelyan: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Sergey N. Novikov: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Sergey V. Orlov: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Svetlana V. Odintsova: study material collection.

Ekaterina P. Solovyeva: study material collection.

Liliana V. Kindyalova: study material collection.

Andrey I. Arseniev: study material collection.

Philipp E. Antipov: study material collection.

Dmitriy V. Girdyuk: statistical analysis, scientific editing.

Tatyana L. Nekhaeva: statistical analysis, scientific editing.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

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., Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 12 dated May 30, 2024.

Для цитирования: Эль-Хатиб М.А., Солопов М.В., Складная Е.В., Попандопуло А.Г. Сравнительный анализ моделей машинного обучения для прогнозирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 27–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-27-39

For citation: El-Khatib M.A., Solopov M.V., Sklyannaya E.V., Popandopulo A.G. Comparative analysis of machine learning models for predicting anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with hematologic malignancies. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 27–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-27-39

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.А. Эль-Хатиб^{1,2}, М.В. Солопов¹, Е.В. Складная^{1,2}, А.Г. Попандопуло¹

¹ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России
Россия, Донецкая Народная Республика, 283045, г.о. Донецк, г. Донецк, пр. Ленинский, 47

²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава
России

Россия, Донецкая Народная Республика, 283003, г.о. Донецк, г. Донецк, пр-т Ильича, 16

Аннотация

Цель исследования – разработка и валидация модели прогнозирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (АИК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Задача решалась в два этапа: сравнительный анализ эффективности различных алгоритмов машинного обучения для выбора наиболее точной и устойчивой модели; идентификация наиболее значимых клинико-инструментальных предикторов на основе лучшей из протестированных моделей. **Материал и методы.** В проспективное исследование включено 155 пациентов (возраст 18–74 года) с онкогематологическими заболеваниями, получавших антрациклины. Анализировались клинические данные, уровни биомаркеров (NT-proBNP, тропонин I) и эхокардиографические параметры диастолической функции (E', E/E', LAVI). Данные проходили предобработку (стандартизация, one-hot encoding), дисбаланс классов устранялся методом SMOTETomek. Модели обучались и оценивались с использованием 5-кратной стратифицированной кросс-валидации по метрикам F1-меры, AUC-ROC, точности и полноты. **Результаты.** Статистически значимыми предикторами АИК явились уровни NT-proBNP ($p < 0,001$), TroponI ($p = 0,004$), эхокардиографические параметры E' ($p < 0,001$) и LAVI ($p < 0,001$). Включение возраста и соотношения E/E' дополнительно улучшило прогностическую ценность моделей. Логистическая регрессия продемонстрировала наилучшую производительность ($F1\ 0,943 \pm 0,070$, AUC-ROC $0,963 \pm 0,051$) при идеальной точности ($1,00 \pm 0,00$) и высокой полноте ($0,90 \pm 0,12$). Линейный дискриминантный анализ показал сопоставимые результаты ($F1\ 0,921 \pm 0,066$, AUC-ROC $0,963 \pm 0,046$). Анализ важности признаков в наиболее эффективных моделях (LogReg, LDA) выявил, что наибольший вклад в прогноз вносит эхокардиографический параметр E'. Линейные модели превосходили более сложные алгоритмы (нейронные сети, ансамблевые методы) в данном исследовании. **Заключение.** Линейные модели, в частности логистическая регрессия, показывают высокую точность и надежность в прогнозировании АИК при использовании комбинации биомаркеров и эхокардиографических показателей диастолической функции в качестве предикторов. Данные модели обладают потенциалом для клинического применения с целью стратификации риска и своевременного начала кардиопротективной терапии. Необходима дальнейшая валидация модели на выборках пациентов из разных медицинских центров.

Ключевые слова: антрациклин-индуцированная кардиотоксичность, машинное обучение, прогнозирование, биомаркеры, эхокардиография, онкогематология.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MACHINE LEARNING MODELS FOR PREDICTING ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

M.A. El-Khatib^{1,2}, M.V. Solopov¹, E.V. Sklyannaya^{1,2}, A.G. Popandopulo¹

¹V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia
47, Leninsky Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, 283045, Russia

²M. Gorky Donetsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
16, Ilyicha Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russia

Abstract

Objective: a comparative study of various machine learning algorithms (AdaBoost, k-nearest neighbors, linear discriminant analysis, logistic regression, neural networks, random forest, stochastic gradient descent, support vector machines, XGBoost) for predicting anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) in patients with haematological cancer using clinical and instrumental predictors. **Material and Methods.** A prospective study included 155 haematological cancer patients receiving anthracycline-containing therapy. The age of the patients ranged from 18 to 74 years. Clinical data, biomarker levels (NT-proBNP, troponin I), and echocardiographic parameters of diastolic function (E' , E/E' , LAVI) were analyzed. Data underwent preprocessing (standardization, one-hot encoding), and class imbalance was addressed using SMOTETomek. Models were trained and evaluated via 5-fold stratified cross-validation using F1-score, AUC-ROC, precision, and recall metrics. **Results.** Statistically significant predictors of AIC included NT-proBNP ($p < 0.001$), troponin I ($p = 0.004$), and echocardiographic parameters E' ($p < 0.001$) and LAVI ($p < 0.001$). Incorporating age and E/E' ratio further enhanced the model predictive value. Logistic regression demonstrated optimal performance ($F1\ 0.943 \pm 0.070$, AUC-ROC 0.963 ± 0.051) with perfect precision (1.00 ± 0.00) and high recall (0.90 ± 0.12). Linear discriminant analysis yielded comparable results ($F1\ 0.921 \pm 0.066$, AUC-ROC 0.963 ± 0.046). Linear models outperformed more complex algorithms (neural networks, ensemble methods). **Conclusion.** Linear models, particularly logistic regression, exhibit high accuracy and reliability in predicting AIC using combined biomarkers and echocardiographic diastolic function parameters. These models show potential for clinical implementation in risk stratification and timely initiation of cardioprotective therapy. Further validation across multi-center patient cohorts is warranted.

Key words: anthracycline-induced cardiotoxicity, machine learning, prediction, biomarkers, echocardiography, oncohaematology.

Введение

Антрациклиновые антибиотики, такие как доксорубин и даунорубин, остаются краеугольным камнем в лечении многих онкологических, в том числе гематологических, заболеваний благодаря их высокой эффективности в подавлении репликации и репарации ДНК опухолевых клеток [1, 2]. Однако их клиническое применение существенно ограничивается риском развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (АИК), которая может манифестировать как в острой, так и в отсроченной форме, приводя к дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности. Основными механизмами антрациклин-индуцированного повреждения миокарда считаются окислительный стресс, вызванный генерацией активных форм кислорода [3, 4], ингибирование топоизомеразы II бета в кардиомиоцитах [5] и потенциальная дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6].

Распространенность АИК варьирует в зависимости от критериев диагностики и исследуемой популяции. В одном исследовании с участием 100 онкологических пациентов кардиотоксичность,

определенная как снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 60 %, была выявлена у 31 % пациентов [7], в то время как другое исследование сообщило о развитии кардиомиопатии у 15 % пациентов [8]. Метаанализ показал, что клинически выраженная кардиотоксичность встречается у 6 % пациентов, получающих антрациклины, а субклиническая – у 18 % [9]. Ключевыми факторами риска являются кумулятивная доза антрациклинов, крайние возрастные группы, а также наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет [7, 9].

Своевременная диагностика и мониторинг АИК имеют решающее значение для предотвращения необратимого повреждения миокарда. Современный подход включает оценку с помощью инструментальных и лабораторных методов. Эхокардиография является основным методом оценки систолической функции ЛЖ, при этом оценка глобальной продольной деформации (GLS) показывает большую чувствительность в выявлении ранних субклинических изменений по сравнению с традиционной оценкой ФВЛЖ [10, 11]. Методики

3D-трекинга спеклов (3D-STI) и тканевой доплерографии могут дополнительно повысить точность диагностики [12, 13]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с использованием T1- и T2-картирования и оценки позднего накопления гадолиния позволяет выявлять отек, диффузный и очаговый фиброз миокарда, однако применение этой процедуры ограничено её доступностью и стоимостью [14, 15]. Среди биомаркеров наиболее изучены высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), повышение которых ассоциировано с повреждением кардиомиоцитов и риском развития сердечной недостаточности соответственно [10, 11, 16, 17]. Комбинированное использование биомаркеров и эхокардиографических параметров, таких как GLS, может улучшить раннее выявление пациентов с высоким риском АИК [18, 19]. Перспективными, но требующими дальнейшего изучения остаются маркеры фиброза (ST2, Galectin-3) и ишемического повреждения (H-FABP) [20, 21]. Тем не менее существующие методы имеют ограничения, включая вариабельность измерений при эхокардиографии, недостаточную специфичность биомаркеров и отсутствие стандартизированных протоколов мониторинга, что затрудняет точное и своевременное прогнозирование риска [22].

Таким образом, в настоящее время с целью раннего выявления антрациклиновых повреждений сердца используются многочисленные неинвазивные методы. Однако ни один из них не является строго специфичным, в связи с чем для исключения возможных диагностических ошибок требуется тщательная интерпретация полученных результатов. Необходимо отметить, что несовершенство диагностики на данный момент не позволяет четко определить ранние доклинические критерии АИК и вовремя предотвратить развитие необратимой кардиальной дисфункции. В связи с вышесказанным необходимость исходной оценки риска развития АИК и выявления категорий пациентов высокого риска среди больных, не имеющих явных, клинически значимых факторов сердечно-сосудистого риска на момент инициации противоопухолевой терапии, включающей в себя кардиотоксичные агенты, не вызывает сомнений.

В последние годы методы машинного обучения (МО) все активнее применяются в кардионкологии для решения задач прогнозирования и стратификации риска развития АИК. Модели МО способны интегрировать большие объемы гетерогенных данных (клинических, инструментальных, лабораторных) для выявления сложных нелинейных взаимосвязей и построения точных прогностических моделей. Например, разработаны номограммы на основе регрессионной модели LASSO, интегрирующие уровни NT-proBNP, GLS и клинические переменные и показавшие хоро-

шую прогностическую ценность [23]. В работах с использованием логистической регрессии и регрессии LASSO идентифицированы ключевые предикторы кардиотоксичности [24, 25]. Методы неконтролируемого обучения, такие как кластерный анализ, применялись для идентификации различных фенотипов кардиотоксичности, что потенциально может способствовать персонализации подходов к ведению пациентов [26]. Трансферное обучение использовалось для создания моделей на основе данных ЭКГ [27], а модель случайного леса продемонстрировала высокую точность (AUC-ROC 0,88) в прогнозировании кардиотоксичности [28].

Существует пробел в сравнительных исследованиях, оценивающих эффективность различных алгоритмов МО на одном и том же наборе данных для прогнозирования АИК. Большинство исследований фокусируются на разработке и валидации одной конкретной модели. Кроме того, вопросы интерпретируемости моделей МО и их валидации на независимых внешних когортах остаются критически важными для внедрения этих технологий в клиническую практику [29, 30]. Также необходимо учитывать этические аспекты, связанные с использованием данных пациентов и потенциальной предвзятостью алгоритмов.

Несмотря на растущую популярность сложных моделей, таких как нейронные сети и ансамблевые методы, в медицинской диагностике, их применение на относительно небольших клинических выборках сопряжено с риском переобучения и низкой интерпретируемостью. Возникает важный научный и практический вопрос: оправдано ли усложнение моделей в задаче прогнозирования АИК, или же классические, интерпретируемые подходы могут обеспечить сопоставимую или даже более высокую точность?

Целью исследования является разработка и валидация прогностической модели АИК, основанной на последовательном подходе. Первым шагом являются критическая оценка и сравнительный анализ эффективности серии алгоритмов МО – от классических линейных моделей до сложных ансамблей и нейронных сетей. Вторым шагом, после определения наиболее производительной и надежной модели, является анализ ее структуры для выявления и интерпретации ключевых клиничко-инструментальных предикторов, вносящих наибольший вклад в риск развития АИК. Такой двухэтапный дизайн исследования позволяет не только построить точный прогностический инструмент, но и углубить клиническое понимание факторов риска.

Материал и методы

В исходно проведенное проспективное исследование было включено 155 пациентов в возрасте от 18 до 74 лет, проходивших лечение по пово-

ду онкогематологических заболеваний, включая острый миелобластный лейкоз (31 %), острый лимфобластный лейкоз (9 %), лимфогранулематоз (12 %) и неходжкинские лимфомы (48 %). Условиями включения являлись возраст от 18 до 74 лет, установленный диагноз онкогематологического заболевания, по поводу которого планировались антрациклин-содержащие курсы химиотерапии (ХТ), и информированное согласие на участие. Критериями исключения были наличие в анамнезе врожденных и приобретенных пороков сердца, стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, дилатационной, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии, гипертонической болезни, сердечной недостаточности, эндокринной патологии, алкогольной и/или наркотической зависимости, ВИЧ-инфекции, а также ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.

На I этапе исследования пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста в соответствии с классификацией возрастов Всемирной организации здравоохранения: 1-ю группу составили 67 пациентов в возрасте 18–44 лет (условно, группа молодого возраста), 2-ю – 88 пациентов в возрасте 45–74 лет (условно, группа среднего и пожилого возраста).

Существенных различий по полу, площади поверхности тела и кумулятивной дозе антрациклинов между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$). Далее пациентам проводилось определение уровней кардиальных биомаркеров (тропонин I, NT-proBNP), а также оценивались основные структурно-функциональные параметры сердца. Все обследования выполнялись дважды – до начала антрациклин-содержащих курсов ХТ и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

В ходе исследования проводился сбор клинико-инструментальных данных, включая возраст, сведения о проводимой терапии антрациклинами (доксорубин, даунорубин, идарубин, митоксантрон), уровни кардиомаркеров, а также эхокардиографические параметры. Полученные данные использовались для последующей оценки и анализа развития АИК. Критериями развития КТ считали: изменения сегмента ST; нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT по данным стандартной ЭКГ и ее суточного мониторинга; снижение ФВЛЖ менее 50 % или более чем на 10 % от исходного значения по данным двухмерной Эхо-КГ.

Второй этап проспективного исследования начинался после достижения пациентами кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. Больные находились под динамическим наблюдением в течение 5 лет. Каждые 6 мес после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии проводился сбор жалоб, объективный осмотр, выполнялась трансторакальная Эхо-КГ с последующей

оценкой основных структурно-функциональных параметров сердца.

Для выявления клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с развитием АИК, проведен статистический анализ данных. Первоначально выполнен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи между каждой из исследуемых переменных и развитием АИК. Анализируемые переменные включали возраст, факт проведения лечения, уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), уровень тропонина I (TropI), а также эхокардиографические показатели диастолической функции: скорость раннего диастолического наполнения (E'), соотношение пиковой скорости трансмитрального потока к E' (E'/E'), а также индекс объема левого предсердия (LAVI).

Для более детальной оценки различий был проведен сравнительный анализ между группами пациентов с наличием (n=18) и отсутствием (n=137) АИК. Для каждой переменной рассчитаны описательные статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение) отдельно для каждой группы. Выбор статистического теста для сравнения групп зависел от типа данных и их распределения. Для категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Для непрерывных переменных предварительно проводилась проверка на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данных в обеих группах применялся t-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения хотя бы в одной из групп использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Дополнительно, для оценки мультиколлинеарности между непрерывными предикторами был рассчитан фактор инфляции дисперсии (variance inflation factor, VIF). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием языка программирования Python v3.12.8 и библиотек pandas v2.2.3, scipy v1.15.2, statsmodels v0.14.4, numpy v2.2.4, matplotlib v3.10.1 и seaborn v0.13.2.

Для прогнозирования АИК проведено сравнительное исследование серии алгоритмов МО: AdaBoost, K-ближайших соседей (KNN), линейного дискриминантного анализа (LDA), логистической регрессии (LogReg), нейронных сетей (NN), случайного леса (RF), стохастического градиентного спуска (SGD), метода опорных векторов (SVM), XGBoost и нейронных сетей (NN). Обучение алгоритмов было реализовано с использованием библиотек scikit-learn v1.6.1 и PyTorch v2.6.0. Непрерывные клинико-инструментальные признаки подверглись стандартизации методом StandardScaler, а категориальные признаки преобразовывались через one-hot encoding с исключением первого столбца для минимизации мультикол-

Таблица 1/Table 1

Метрики качества моделей машинного обучения

Machine learning model quality metrics

Метрика/ Metric	Описание/Description	Клиническая интерпретация в контексте прогнозирования АИК/ Clinical interpretation in AIC prediction context
Точность/ Precision	Доля истинно положительных прогнозов среди всех положительных прогнозов/ The proportion of true positive predictions among all positive predictions.	Показывает, какая доля пациентов, отмеченных моделью как группа риска, действительно подвержена АИК. Высокая точность минимизирует ложноположительные диагнозы и ненужные вмешательства/ Shows the proportion of patients identified as at-risk who actually develop AIC. High precision minimizes false positives and unnecessary interventions.
Полнота/ Recall	Доля истинно положительных прогнозов среди всех реальных положительных случаев/ The proportion of actual positives correctly identified.	Показывает, какую долю пациентов с реальным риском АИК модель смогла выявить. Высокая полнота критически важна для минимизации риска пропуска пациентов, нуждающихся в кардиопротективной терапии/ Shows how many actual at-risk patients were identified. High recall is critical to minimize missing patients needing cardioprotective therapy.
F1-мера/ F1-score	Гармоническое среднее между точностью и полнотой/ Harmonic mean of precision and recall.	Комплексный показатель, балансирующий между точностью и полнотой. Особенно полезен при несбалансированных классах/ Balanced metric between precision and recall. Especially useful with imbalanced classes.
AUC-ROC	Площадь под ROC-кривой/ Area under the Receiver Operating Characteristic curve.	Оценивает общую способность модели различать пациентов с риском АИК и без него. Значение ≈ 1 указывает на превосходную различительную способность/ Measures overall ability to discriminate between at-risk and safe patients. Value ≈ 1 indicates excellent discriminative power.

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

линейности. Устранение дисбаланса классов, характерного для исходных данных, выполнено с применением гибридного подхода SMOTETomek, сочетающего синтетическую генерацию примеров миноритарного класса и удаление шумовых точек мажоритарного класса. Для поиска оптимальных гиперпараметров моделей применялся подход, сочетающий GridSearchCV для моделей с ограниченным пространством параметров (LogReg, LDA) и RandomizedSearchCV для моделей с обширным пространством гиперпараметров (KNN, SVM, RF, AdaBoost, XGBoost, SGD).

Исследуемые нейросетевые архитектуры были представлены многослойными перцептронами с вариативным количеством скрытых слоев, функциями активации ReLU и LeakyReLU, а также слоями батч-нормализации (batch normalization) и отсева (dropout) для регуляризации. Процесс оптимизации нейросетей включал кастомную функцию потерь RecallFocusedLoss, направленную на снижение доли ложноотрицательных прогнозов, и адаптивный планировщик ReduceLROnPlateau, автоматически корректирующий скорость обучения в зависимости от динамики валидационных потерь. Наиболее эффективная конфигурация нейросети избиралась на основе максимизации ключевых метрик на валидационных данных для сравнения с другими алгоритмами.

Оценка эффективности моделей проведена методом стратифицированной 5-кратной кросс-валидации с расчетом точности (precision), полноты (recall), F1-меры и AUC-ROC. Интерпретация

данных метрик приведена в табл. 1. Порог классификации для каждой модели определялся путем максимизации F1-меры, что позволило балансировать между чувствительностью и специфичностью. Итоговые метрики, усредненные по всем фолдам, были дополнены стандартными отклонениями для оценки стабильности моделей.

Результаты

Проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи между исследуемыми параметрами и развитием АИК (рис. 1). Наиболее выраженная положительная корреляция с АИК наблюдалась для эхокардиографического показателя E' ($r=0,50$). Умеренная положительная корреляция выявлена для индекса LAVI ($r=0,36$) и уровня NT-proBNP ($r=0,32$). Более слабая положительная корреляция отмечена для уровня TropI ($r=0,22$), факта проведения лечения ($r=0,12$) и показателя E/E' ($r=0,10$). Возраст показал слабую отрицательную корреляцию ($r=-0,18$) с развитием АИК.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей между группами пациентов с АИК и без АИК выявил значимые различия по ключевым параметрам (табл. 2). В группе с АИК зарегистрированы достоверно более высокие уровни биомаркеров кардиального повреждения: медиана NT-proBNP составила 193,5 пг/мл против 134,0 пг/мл в контрольной группе ($p<0,001$, U-критерий Манна–Уитни), а уровень TropI достигал 0,52 нг/мл по сравнению с 0,33 нг/мл у пациентов без АИК ($p=0,004$, U-критерий Манна–Уитни).

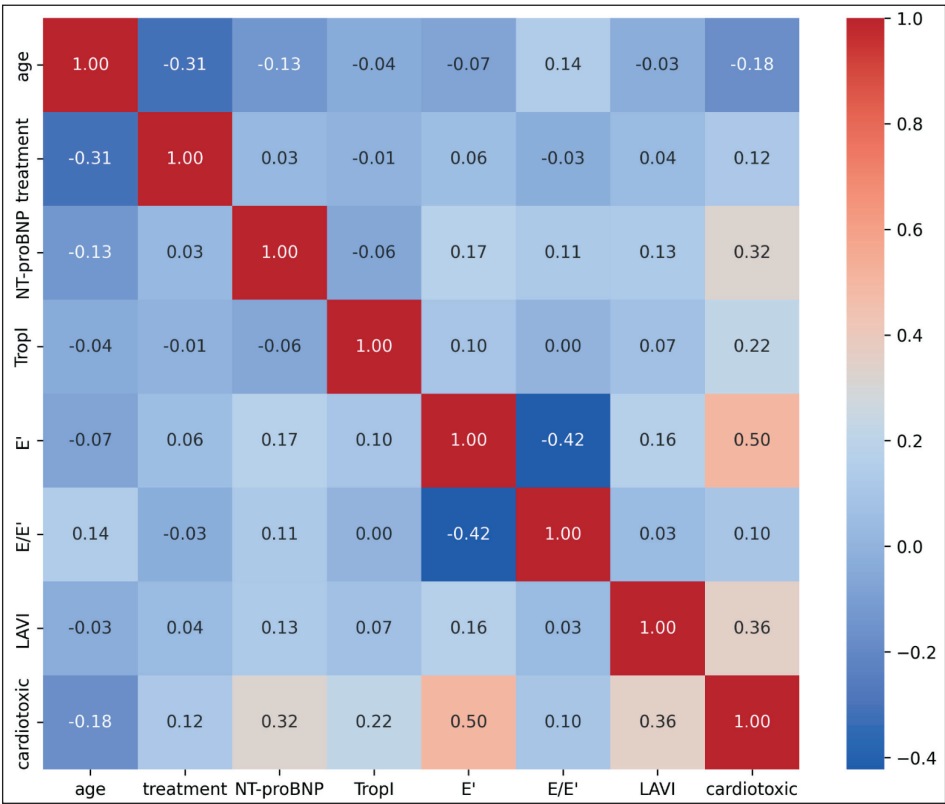


Рис. 1. Тепловая карта коэффициентов корреляции Пирсона между исследуемыми клинико-лабораторными, эхокардиографическими параметрами и развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Heatmap of Pearson correlation coefficients between the investigated clinical, laboratory, and echocardiographic parameters and the development of anthracycline-induced cardiotoxicity. Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Клинико–лабораторные параметры у пациентов с АИК и без нее
Clinical and laboratory parameters in patients with and without AIC

Параметр/Parameter	АИК/AIC	Среднее ± SD/ Mean ± SD	Медиана/ Median	Критерий/ Criterion	p-value
Возраст/Age	–	0,61 ± 0,49	1,00	χ^2	0,0518
	+	0,33 ± 0,49	0,00		
Лечение/Treatment	–	0,48 ± 0,50	0,00	χ^2	0,2208
	+	0,67 ± 0,49	1,00		
NT-proBNP (пг/мл/pg/mL)	–	133,18 ± 55,67	134,02	Манна–Уитни/ Mann–Whitney	$8,93 \times 10^{-5}$
	+	190,20 ± 36,73	193,53		
Тропонин I (нг/мл)/ Troponin I (ng/mL)	–	0,32 ± 0,17	0,33	Манна–Уитни/ Mann–Whitney	0,00428
	+	0,43 ± 0,18	0,52		
E' (см/с/cm/s)	–	8,34 ± 3,26	8,35	Манна–Уитни/ Mann–Whitney	$5,95 \times 10^{-8}$
	+	14,16 ± 3,52	14,22		
E/E'	–	11,21 ± 5,34	9,87	Манна–Уитни/ Mann–Whitney	0,3553
	+	12,93 ± 6,57	10,88		
LAVI (мл/м ² /mL/m ²)	–	22,50 ± 3,98	22,22	t-критерий/ t-test	$5,69 \times 10^{-6}$
	+	27,24 ± 4,31	28,35		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Эхокардиографическое исследование выявило значимые различия в показателях диастолической функции: медиана E' в группе с АИК составила 14,2 см/с против 8,35 см/с в контрольной группе (p<0,001, U-критерий Манна–Уитни). Параметр LAVI демонстрировал статистически значимое

увеличение до 27,2 ± 4,3 мл/м² у пациентов с АИК по сравнению с 22,5±4,0 мл/м² в группе контроля (p<0,001, t-критерий Стьюдента).

При этом не выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту (p=0,052, χ^2 -критерий), факту проведения терапии (p=0,221,

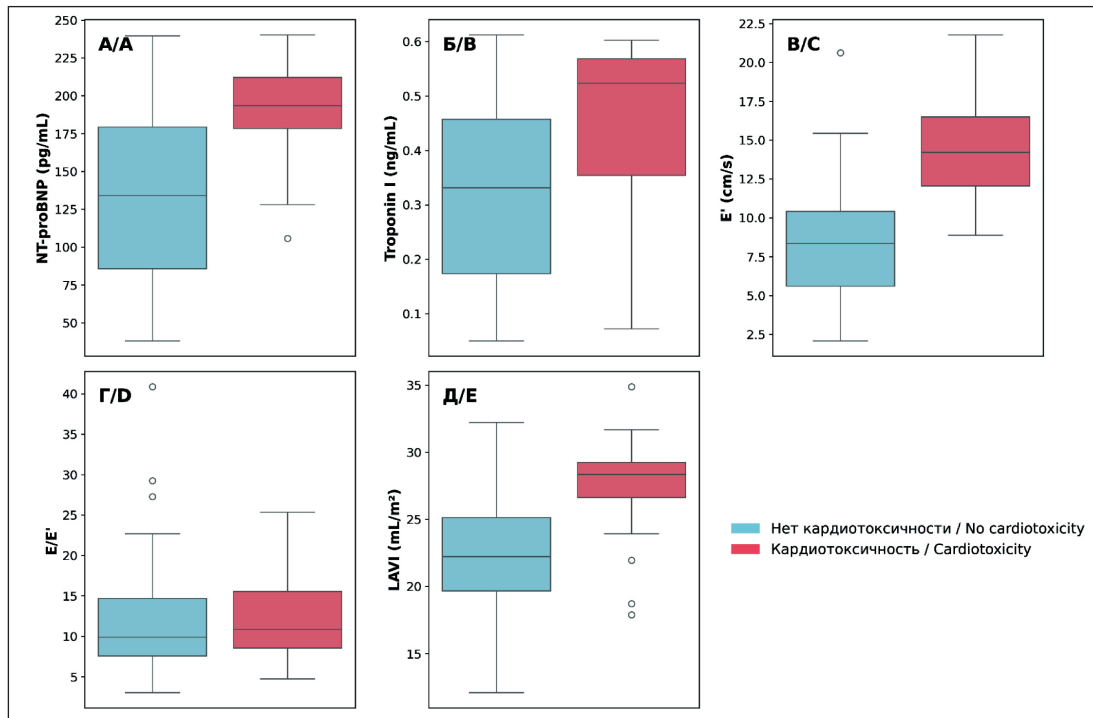


Рис. 2. Сравнение кардиальных биомаркеров между группами пациентов с АИК и без нее. Боксплоты показывают распределение значений: (А) NT-proBNP (пг/мл); (Б) тропонин I (нг/мл); (В) E' (см/с), (Г) E/E', (Д) LAVI (мл/м²). Синие боксплоты соответствуют пациентам без АИК, красные – пациентам с АИК. Боксплоты отображают медиану (центральная линия), межквартильный размах (границы бокса) и выбросы (точки за пределами усов). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Comparison of cardiac biomarkers between patients with and without AIC. Box plots show the distribution of values for: (A) NT-proBNP (pg/mL), (B) troponin I (ng/mL), (C) E' (cm/s), (D) E/E', (E) LAVI (mL/m²). Blue box plots represent patients without AIC, red box plots represent patients with AIC. Box plots display the median (center line), interquartile range (box boundaries), and outliers (points beyond whiskers). Note: created by the authors

χ^2 -критерий) и показателю соотношения E/E' ($p=0,355$, U-критерий Манна–Уитни), хотя отмечалась тенденция к более молодому возрасту пациентов в группе с АИК. Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии антрациклиновой терапии на маркеры кардиального повреждения и параметры сердечной функции.

Проверка на мультиколлинеарность с использованием VIF для непрерывных переменных (NT-proBNP, TropI, E', E/E', LAVI) показала низкие значения VIF для всех признаков (максимальный VIF=1,35 для E'). Это свидетельствует об отсутствии значимой линейной зависимости между предикторами, что позволяет включать их совместно в регрессионные модели.

Ведущими предикторами АИК, выявленными в результате статистического анализа, стали NT-proBNP и E', демонстрирующие высокую дискриминативную способность. Параметр NT-proBNP ($p<0,001$; $r=0,32$) отражает объемную перегрузку миокарда, а E' ($p<0,001$; $r=0,50$) – ранние нарушения диастолической функции, что подтверждается их выраженной межгрупповой вариабельностью (рис. 2). TropI ($p=0,004$; $r=0,22$) и LAVI ($p<0,001$; $r=0,36$), несмотря на умеренную корреляцию с исходом, дополнили модели за счет интеграции данных о прямом повреждении кардиомиоцитов и внутрисердечной гемодинамике. Эти четыре

параметра, включенные во все версии моделей, обеспечили базовую прогностическую мощь, достигая AUC-ROC $>0,88$.

Включение параметров E/E' и возраста, несмотря на их пограничную статистическую значимость в одномерном анализе, существенно повысило прогностическую эффективность моделей. Например, для логистической регрессии добавление этих признаков привело к увеличению F1-меры с 0,876 до 0,943, AUC-ROC – с 0,955 до 0,963, а полнота возросла с 0,85 до 0,90, что критически важно для минимизации ложноотрицательных прогнозов.

В ходе исследования проведена комплексная оценка эффективности девяти алгоритмов МО для прогнозирования АИК. Ключевые метрики (F1-мера, AUC-ROC) анализировались в контексте клинической релевантности, воспроизводимости и вычислительной эффективности (рис. 3).

Модель логистической регрессии продемонстрировала максимальную прогностическую точность при сохранении высокой полноты (0,90), достигнув F1 0,943 и AUC-ROC 0,963. Нулевое стандартное отклонение точности подтвердило её устойчивость в стратификации риска, что особенно значимо для клинических решений, требующих минимизации ложноположительных диагнозов. Линейный дискриминантный анализ показал сопоставимую эффективность (F1 0,921, AUC-ROC

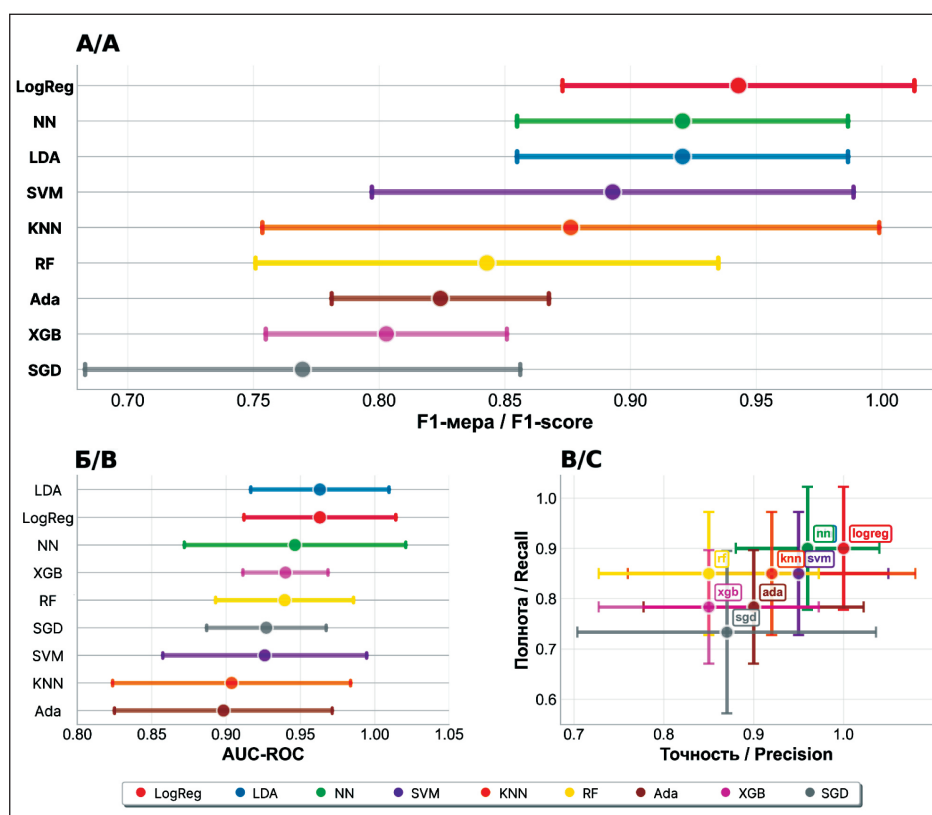


Рис. 3. Комплексный анализ производительности алгоритмов машинного обучения для прогнозирования АИК. Комбинированная диаграмма демонстрирует сравнительную оценку девяти алгоритмов машинного обучения: логистическая регрессия (LogReg), линейный дискриминантный анализ (LDA), метод опорных векторов (SVM), k-ближайших соседей (KNN), случайный лес (RF), адаптивный бустинг (Ada), градиентный бустинг (XGB), стохастический градиентный спуск (SGD) и нейронная сеть (NN). А – сравнение F1-меры; Б – производительность по метрике AUC-ROC; В – диаграмма рассеяния «точность против полноты». Все доверительные интервалы рассчитаны на основе стандартных отклонений, полученных при кросс-валидации.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Comprehensive performance analysis of machine learning algorithms for AIC prediction. The composite figure presents a comparative assessment of nine machine learning algorithms: logistic regression (LogReg), linear discriminant Analysis (LDA), support vector machine (SVM), k-nearest neighbors (KNN), random forest (RF), adaptive boosting (Ada), gradient boosting (XGB), stochastic gradient descent (SGD), and neural network (NN). A – F1-score comparison; B – AUC-ROC performance; C – precision vs. recall scatter plot. Confidence intervals were calculated based on standard deviations derived from cross-validation. Note: created by the authors

0,963), однако с более низким показателем точности 0,96.

На основе сравнительного анализа нейросетевых архитектур наиболее эффективным оказался многослойный персептрон с тремя скрытыми слоями размерностью 64, 32 и 16 нейронов с dropout-регуляризацией 0,3, 0,2 и 0,1 соответственно. В качестве функции активации использовалась LeakyReLU. Модель обучалась с размером батча 64, скоростью обучения 0,0001 и коэффициентом регуляризации весов $1e-05$. Такая нейронная сеть, несмотря на высокие метрики (F1 0,921, AUC-ROC 0,946), потребовала на два порядка больше вычислительных ресурсов (29,89 с против 0,54 с для LogReg), что ставит под вопрос её практическую применимость.

Нелинейные алгоритмы (SVM, KNN) показали умеренную эффективность (F1 0,89–0,88), при этом KNN выделился максимальной вариабельностью F1-меры, возможно, из-за чувствительности к шуму в гетерогенных клинических данных. Ансамблевые методы (RF, XGBoost) обеспечили высокую

AUC-ROC (>0,93), но уступили линейным моделям в точности прогнозирования.

Анализ важности признаков проводился с использованием абсолютных значений коэффициентов для логистической регрессии и коэффициентов линейных дискриминантных функций для LDA (рис. 4). Результаты показали, что наиболее значимым предиктором кардиотоксичности в обеих моделях является показатель E' (LDA: 3.956, LogReg: 2.311), за которым следуют различные комбинации эхокардиографических и биохимических маркеров. LDA продемонстрировала более высокие абсолютные значения важности для большинства признаков по сравнению с логистической регрессией, что указывает на различные механизмы весового распределения между алгоритмами.

Обсуждение

Сравнительная эффективность моделей

Ключевым и, возможно, контринтуитивным результатом нашей работы стало то, что классические линейные модели (LogReg и LDA) превзошли

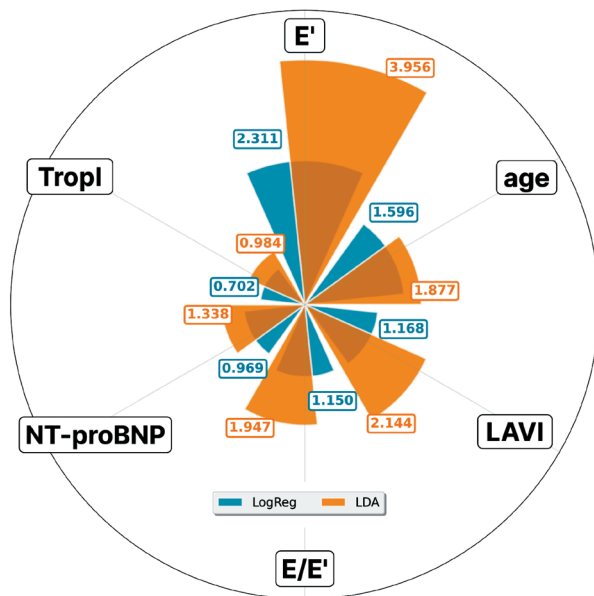


Рис. 4. Сравнение важности прогностических маркеров в моделях логистической регрессии (LogReg) и линейного дискриминантного анализа (LDA).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Comparison of predictive biomarker importance in logistic regression (LogReg) and linear discriminant analysis (LDA) models. Note: created by the authors

более сложные алгоритмы, включая нейронные сети и ансамблевые методы. Этот вывод имеет практическое значение, поскольку он ставит под сомнение мнение о необходимости применения «черных ящиков» для достижения максимальной точности. Наши результаты показывают, что на данных с выраженной, но преимущественно линейной взаимосвязью между предикторами и исходом простые и полностью интерпретируемые модели не только не уступают, но и выигрывают в надежности и устойчивости прогноза.

Сравнение с результатами предыдущих исследований

Сравнение с литературными данными показывает, что достигнутые в представленном исследовании показатели эффективности превышают результаты предыдущих работ. В исследовании, посвященном прогнозированию кардиотоксичности у больных раком молочной железы, сравнивалось несколько алгоритмов МО. Лучшую точность в прогнозировании показала модель многослойного перцептрона с AUC 0,66, а при валидации для прогнозирования сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса та же модель достигла AUC 0,81 [31]. Модель регрессии LASSO для прогнозирования АИК у детей с гематологическими опухолями, включающая такие переменные, как кумулятивная доза антрациклина, фракция выброса и NT-proBNP, достигла значения AUC-ROC 0,773 [23]. Для диагностики субклинической кардиотоксичности, вызванной антрациклином, у пациентов с острым лейкозом с использованием

уровней PLT и NT-proBNP модель логистической регрессии достигла AUC-ROC 0,713 [32]. Наши лучшие модели (LogReg, LDA) показали AUC-ROC 0,963, что является самым высоким результатом среди сравниваемых исследований.

Интересно, что в работе W.T. Chang et al. [31] лучшие результаты показала именно нейронная сеть, тогда как в нашем исследовании линейные модели (LogReg, LDA) значительно превосходили нейросетевые и ансамблевые алгоритмы. Это расхождение подчеркивает важность подбора модели под конкретный набор данных, целевую переменную и используемые предикторы. Например, в исследовании W.T. Chang et al. [31] ключевыми детерминантами в модели логистической регрессии были использование трастузумаба, наличие гипертензии и доза антрациклина, в отличие от нашего набора, сфокусированного на биомаркерах (NT-proBNP, TropI) и параметрах диастолической функции (E', LAVI).

Исследуемая нами когорта состояла из взрослых пациентов (возраст 18–74 года) с различными онкогематологическими заболеваниями. Другие исследования фокусировались на специфических группах (например, дети [23], больные раком молочной железы [31]). Различия в возрасте, типе злокачественных новообразований и схемах лечения могут влиять на факторы риска и, следовательно, на прогностическую силу моделей. В нашей работе при первичном статистическом анализе возраст показал слабую отрицательную корреляцию с кардиотоксичностью, однако включение его в список параметров усилило прогностическую способность алгоритмов.

Клиническая интерпретация и значимость предикторов

Несмотря на высокие показатели AUC-ROC, важно отметить, что модель логистической регрессии достигла идеальной точности (1,00) при сохранении высокой полноты (0,90). Это делает ее полезной для клинического применения, где минимизация ложноотрицательных прогнозов (пропуск пациентов с риском) является приоритетом, но и высокая точность (избегание ненужных вмешательств у пациентов без риска) также важна. Нейронные сети, хотя и показали сравнимую эффективность с LogReg и LDA, требовали больше вычислительных ресурсов, что ограничивает их применимость.

В этом исследовании ключевыми предикторами стали NT-proBNP, E', TropI и LAVI, с дополнительным вкладом E/E' и возраста. Этот набор включает как биомаркеры повреждения миокарда и объемной перегрузки, так и эхокардиографические параметры диастолической функции. Сочетание этих параметров, вероятно, позволило моделям идентифицировать различные аспекты развивающейся кардиотоксичности. В других исследованиях использовались иные наборы предикторов (например, LVEF, GLS, кумулятивная доза антрациклина),

что может влиять на итоговую производительность моделей [23, 26, 31, 32].

Полученные результаты анализа важности признаков выявили ключевые различия в интерпретации предикторов АИК между наиболее эффективными алгоритмами (LogReg и LDA). Доминирование показателя E' в обеих моделях согласуется с современными представлениями о ранней диастолической дисфункции как предвестнике кардиотоксических осложнений. Примечательно, что LDA придает существенно большее значение индексу объема левого предсердия (LAVI: 2,144 vs 1,168) и отношению E/E' (1,947 vs 1,150), что может отражать способность дискриминантного анализа лучше выявлять нелинейные взаимосвязи между показателями диастолической функции. Относительно низкая важность тропонина I в обеих моделях (LDA: 0,984, LogReg: 0,702) предполагает, что эхокардиографические параметры могут быть более чувствительными ранними маркерами кардиотоксичности по сравнению с традиционными биохимическими показателями повреждения миокарда, что имеет важное значение для мониторинга пациентов, получающих антрациклины.

Ограничения исследования

Ключевым ограничением исследования является относительно небольшой размер выборки (155 пациентов), а также малое количество целевых событий (случаев развития АИК). Несмотря на то, что применение техники SMOTETomek для устранения дисбаланса классов способствовало улучшению и стабилизации производительности моделей в отношении миноритарного класса, мы понимаем, что никакие методы ресэмплинга не могут полностью заменить данные, полученные на более крупной когорте. В связи с этим достигнутые показатели эффективности моделей следует интерпретировать с осторожностью. Поэтому полученные результаты стоит рассматривать как предварительные, а разработанные модели – как пилотные.

В дальнейших исследованиях необходима валидация обученных и возможное дообучение моделей на более крупных и независимых внешних когортах для подтверждения их прогностической способности. Кроме того, исследование фокуси-

ровалось на прогнозировании АИК на основе данных, собранных в определенные моменты времени; в будущих исследованиях необходимо обратить внимание на динамическое прогнозирование с учетом изменений параметров во времени.

Заключение

В исследовании проведен сравнительный анализ девяти алгоритмов МО для прогнозирования АИК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Ключевыми предикторами риска в когорте были определены уровень NT-proBNP, эхокардиографические параметры диастолической функции (E' , LAVI), уровень тропонина I, а также возраст и соотношение E/E' . Среди протестированных моделей наилучшую общую производительность продемонстрировала логистическая регрессия, достигнув F1-меры 0,943 и AUC-ROC 0,963, при этом показав идеальную точность (1,00) и высокую полноту (0,90). Линейный дискриминантный анализ показал сопоставимые результаты по AUC-ROC и F1-мере, но с немного меньшей точностью. Эти линейные модели превосходили более сложные алгоритмы, включая нейронные сети и ансамблевые методы, в этом конкретном наборе данных демонстрируя высокую эффективность и устойчивость при относительно низких вычислительных затратах.

Полученные результаты подчеркивают потенциал использования относительно простых и интерпретируемых моделей МО для точной стратификации риска АИК в клинической практике. Важно отметить, что разработанные модели, основанные на рутинно используемых биомаркерах и эхокардиографических показателях, являются вычислительно простыми и экономически доступными, что обосновывает их потенциал для широкого клинического применения с целью раннего выявления пациентов группы высокого риска и своевременного начала кардиопротективной терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию разработанных моделей на выборках пациентов из разных медицинских центров и изучение возможности их интеграции в системы поддержки принятия врачебных решений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Кардиология. 2016; 56(12): 72–79. [Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V. Cardiooncology: Current Aspects of Prevention of Anthracycline Toxicity. Cardiology. 2016; 56(12): 72–79. (in Russian).]. doi: 10.18565/cardio.2016.12.72-79. EDN: XIMODJ.
2. Morgillo A., Mazzarella M., Randazzo M.F., Mancino N., Talessi M., Marovino E. Anthracycline Cardiotoxicity: From Mechanisms to Prevention Strategies. J Med – Clin Res Rev. 2023; 7(1): 1–5. doi: 10.33425/2639-944X.1309.
3. Valcovici M., Andrica F., Serban C., Dragan S. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives. Arch Med Sci. 2016; 12(2): 428–35. doi: 10.5114/aoms.2016.59270.
4. Narezkina A., Narayan H.K., Zemljic-Harpf A.E. Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity. Clin Sci (Lond). 2021; 135(10): 1311–32. doi: 10.1042/CS20200301.
5. Agunbiade T.A., Zaghlol R.Y., Barac A. Heart Failure in Relation to Anthracyclines and Other Chemotherapies. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2019; 15(4): 243–49. doi: 10.14797/mdcj-15-4-243.
6. Sobczuk P., Czerwińska M., Kleibert M., Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications. Heart Fail Rev. 2022; 27(1): 295–319. doi: 10.1007/s10741-020-09977-1.
7. Idrees I., Ahmad R., Nadeem M., Khan A., Gilani A., Khattak R. Anthracycline Induced Early Onset Chronic Cardiotoxicity in Cancer Patients. Pak Armed Forces Med J. 2024; 74(6): 1492–95. doi: 10.51253/pafmj.v74i2.6795.
8. Tariq M., Ibrahim M., Khan S.R., Baloch S.S., Shahzadi M., Rashid Y.A., Zahid M.J., Khan M.D. Frequency of Cardiac-Toxicity in Patient Treated with Anthracycline, An Institutional Perspective. Pak J Med Health Sci. 2022; 16(4): 488. doi: 10.53350/pjmhs22164488.
9. Lotrionte M., Biondi-Zoccai G., Abbate A., Lanzetta G., D'Ascenzo F., Malavasi V., Peruzzi M., Frati G., Palazzoni G. Review and meta-analysis

- of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol.* 2013; 112(12): 1980–84. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.026.
10. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(5): 596–603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
11. Bhagat A.A., Kalogeropoulos A.P., Baer L., Lacey M., Kort S., Skopicki H.A., Butler J., Bloom M.W. Biomarkers and Strain Echocardiography for the Detection of Subclinical Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines. *J Pers Med.* 2023; 13(12): 1710. doi: 10.3390/jpm13121710.
12. Gulati G., Zhang K.W., Scherrer-Crosbie M., Ky B. Cancer and cardiovascular disease: the use of novel echocardiography measures to predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer treated with anthracyclines and trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(4): 366–73. doi: 10.1007/s11897-014-0214-8.
13. Zhang L., Zhang R., Shuai P., Chen J., Yin L. A global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 942620. doi: 10.3389/fcvm.2022.942620.
14. Wei X., Lin L., Zhang G., Zhou X. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Early Detection of Cardiotoxicity Induced by Cancer Therapies. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(8): 1846. doi: 10.3390/diagnostics12081846.
15. Musella F., Librera M., Sibilio G., Boccalatte M., Tagliamonte G., Cavaglià E., Ferrara I., Puglia M., Dell'Aversana S., Ducci C.B., Delle-grottaglie S., Savarese G., Scatteia A. Cardiovascular magnetic resonance parametric techniques to characterize myocardial effects of anthracycline therapy in adults with normal left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024; 49(7): 102609. doi: 10.1016/j.eprcardiol.2024.102609.
16. Stevens P.L., Lenihan D.J. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Curr Cardiol Rep.* 2015; 17(7): 603. doi: 10.1007/s11886-015-0603-y.
17. Díaz-Antón B., Madurga R., Zorita B., Wasniewski S., Moreno-Arciniegas A., López-Melgar B., Ramírez Merino N., Martín-Asenjo R., Barrio P., Amado Escañuela M.G., Solís J., Parra Jiménez F.J., Ciruelos E., Castellano J.M., Fernández-Friera L. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(2): 1127–37. doi: 10.1002/ehf2.13782.
18. Stolojanu C., Steflea R., Micsescu-Olah A.M., Alexandra I., Popoiu A., Doros G. Combined Utility of Speckle Tracking Echocardiography and Cardiac Biomarkers for Early Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Pediatric Oncology Patients. *Biomedicines.* 2024; 12(12): 2849. doi: 10.3390/biomedicines12122849.
19. Mahjoob M.P., Sheikholeslami S.A., Dadras M., Mansouri H., Haghi M., Naderian M., Sadeghi L., Tabary M., Khareshi I. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2020; 20(1): 74–83. doi: 10.2174/1871529X19666190912150942.
20. Horacek J.M., Vasatova M., Pudil R., Tichy M., Zak P., Jakl M., Jevavy L., Maly J. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014; 158(4): 511–17. doi: 10.5507/bp.2014.004.
21. Feng W., Wang Q., Tan Y., Qiao J., Liu Q., Yang B., Yang S., Cui L. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Chim Acta.* 2025; 565: 120000. doi: 10.1016/j.cca.2024.120000.
22. Murtagh G., Januzzi J.L., Scherrer-Crosbie M., Neilan T.G., Dent S., Ho J.E., Appadurai V., McDermott R., Akhter N. Circulating Cardiovascular Biomarkers in Cancer Therapeutics-Related Cardiotoxicity: Review of Critical Challenges, Solutions, and Future Directions. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12(21): e029574. doi: 10.1161/JAHA.123.029574.
23. Liu Z., Wang Y., Huang X., Qi X., Qian C., Zhao S. Development and Validation of a Diagnostic Nomogram to Predict the Anthracycline-Induced Early Cardiotoxicity in Children with Hematological Tumors. *Cardiovasc Toxicol.* 2022; 22(9): 802–12. doi: 10.1007/s12012-022-09755-5.
24. Gómez-Vecino A., Corchado-Cobos R., Blanco-Gómez A., García-Sánchez N., Castillo-Lluya S., Martín-García A., Mendiburu-Eliçabe M., Prieto C., Ruiz-Pinto S., Pita G., Velasco-Ruiz A., Patino-Alonso C., Galindo-Villardón P., Vera-Pedrosa M.L., Jalife J., Mao J.-H., Macías de Plasencia G., Castellanos-Martín A., Sáez-Freire M.D.M., Fraile-Martín S., Rodrigues-Teixeira T., García-Macías C., Galvis-Jiménez J.M., García-Sánchez A., Isidoro-García M., Fuentes M., García-Cenador M.B., García-Criado F.J., García-Hernández J.L., Hernández-García M.A., Cruz-Hernández J.J., Rodríguez-Sánchez C.A., García-Sancho A.M., Pérez-López E., Pérez-Martínez A., Gutiérrez-Larraya F., Cartón A.J., García-Sáenz J.A., Patiño-García A., Martín M., Alonso-Gordoa T., Vulsteke C., Croes L., Halse S., Van Brussel T., Lambrechts D., Wildiers H., Hang C., Holgado-Madruga M., González-Neira A., Sánchez P.L., Pérez Losada J. Intermediate Molecular Phenotypes to Identify Genetic Markers of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Risk. *Cells.* 2023; 12(15): 1956. doi: 10.3390/cells12151956.
25. Sharafeldin N., Zhou L., Singh P., Crossman D.K., Wang X., Hageman L., Landier W., Blanco J.G., Burridge P.W., Sapkota Y., Yasui Y., Armstrong G.T., Robison L.L., Hudson M.M., Oeffinger K., Chow E.J., Armenian S.H., Weisdorf D.J., Bhatia S. Gene-Level Analysis of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Cancer Survivors: A Report From COG-ALTE03N1, BMTSS, and CCS. *JACC CardioOncol.* 2023; 5(6): 807–18. doi: 10.1016/j.jaccao.2023.06.007.
26. Jacquemyn X., Chinni B.K., Barnes B.T., Rao S., Kutty S., Manlihot C. Unsupervised machine learning identifies distinct phenotypes in cardiac complications of pediatric patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology.* 2024; 10(1): 74. doi: 10.1186/s40959-024-00276-4.
27. Yagi R., Goto S., Himeno Y., Katsumata Y., Hashimoto M., MacRae C.A., Deo R.C. Artificial intelligence-enabled prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity from baseline electrocardiograms. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 2536. doi: 10.1038/s41467-024-45733-x.
28. Zhou Y., Hou Y., Hussain M., Brown S., Budd T., Tang W.H.W., Abraham J., Xu B., Shah C., Moudgil R., Popovic Z., Cho L., Kanj M., Watson C., Griffin B., Chung M.K., Kapadia S., Svensson L., Collier P., Cheng F. Machine Learning-Based Risk Assessment for Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in 4300 Longitudinal Oncology Patients. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(23): e019628. doi: 10.1161/JAHA.120.019628.
29. Artico J., Abiodun A., Shiwani H., Kurdi H., Chen D., Tyebally S., Moon J.C., Westwood M., Manisty C.H. Multimodality Imaging for Cardiotoxicity: State of the Art and Future Perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022; 80(4): 547–61. doi: 10.1097/FJC.0000000000001281.
30. Taruna R.N., Wihandono A., Budianto R.M. Cardiac Function in Breast Cancer Patients Undergoing Anthracycline Chemotherapy: A Comprehensive Review of Mechanisms, Monitoring, and Management Strategies. *Int J Sci Adv.* 2024; 5(6): 1565–72. doi: 10.51542/ijscia.v5i6.85.
31. Chang W.T., Liu C.F., Feng Y.H., Liao C.T., Wang J.J., Chen Z.C., Lee H.C., Shih J.Y. An artificial intelligence approach for predicting cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline. *Arch Toxicol.* 2022; 96: 2731–37. doi: 10.1007/s00204-022-03341-y.
32. Zhou X., Weng Y., Jiang T., Ou W., Zhang N., Dong Q., Tang X. Influencing factors of anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity in acute leukemia patients. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 976. doi: 10.1186/s12885-023-11060-5.

Поступила/Received 13.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 06.10.2025

Принята к публикации/Accepted 27.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии (гематологии и химиотерапии), ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России; доцент кафедры внутренних болезней № 3, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 9885-2438. ORCID: 0000-0003-3160-3974.

Солопов Максим Витальевич, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 3147-0739. Author ID (Scopus): 57196187773. ORCID: 0000-0001-7053-4428.

Склянная Елена Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом гематологии, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России; доцент кафедры внутренних болезней № 3, ФГБОУ ВО

«Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 5608-1287. Author ID (Scopus): 6505508326. ORCID: 0000-0002-0656-7097.

Попандопуло Андрей Геннадиевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования, хирург, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 4336-2272. Author ID (Scopus): 12782689700. ORCID: 0000-0001-9755-1869.

ВКЛАД АВТОРОВ

Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим: сбор и анализ данных проведенного проспективного исследования, статистическая обработка информации, участие в написании черновика статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Солопов Максим Витальевич: анализ литературы, разработка алгоритма машинного обучения, написание черновика статьи, подготовка рисунков, проверка и утверждение текста статьи.

Склянная Елена Валериевна: участие в анализе данных проведенного проспективного исследования, статистической обработке информации, проверка и утверждение текста статьи, научное консультирование.

Попандопуло Андрей Геннадиевич: разработка концепции исследования, написание вводной части статьи, научное консультирование, проверка и утверждение текста статьи.

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

Финансирование

Результаты получены при грантовом финансировании Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук на основании договора № 03/2025 от 31.01.2025 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России (Россия, Донецкая Народная Республика, 283003, г.о. Донецк, г. Донецк, пр-т Ильича, 16), протокол № 36/16-1 от 19.11.21.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Maryam Adnan Ibrahim El-Khatib, MD, PhD, Hematologist, Department of Hematology (Hematology and Chemotherapy), V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 3, M. Gorky Donetsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3160-3974.

Maxim V. Solopov, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196187773. ORCID: 0000-0001-7053-4428.

Elena V. Sklyannaya, MD, PhD, Head of the Hematology Department, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 3, M. Gorky Donetsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 6505508326. ORCID: 0000-0002-0656-7097.

Andrey G. Popandopulo, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, Surgeon, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 12782689700. ORCID: 0000-0001-9755-1869.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maryam Adnan Ibrahim El-Khatib: collection and analysis of prospective study data, statistical processing of information, participation in writing the draft manuscript, approval of the manuscript.

Maxim V. Solopov: literature analysis, development of machine learning algorithms, writing a draft manuscript, preparing figures, approval of the manuscript.

Elena V. Sklyannaya: participation in the analysis of prospective study data, statistical processing of information, approval of the manuscript, scientific consulting.

Andrey G. Popandopulo: development of the research concept, scientific consulting, approval of the manuscript.

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

Funding

The results were obtained with the grant funding of the Foundation for Support of Young Scientists in Biomedical Sciences on the basis of the contract No. 03/2025 dated 31.01.2025.

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 M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyicha Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russia), protocol No. 36/16-1 dated November 19, 2021.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Скляр С.С., Нечаева А.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Олюшин В.Е., Самочерных К.А. Клеточные маркеры воспаления в крови у пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 40–52. — doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-40-52

For citation: Sklyar S.S., Nechaeva A.S., Ulitin A.Yu., Matsko M.V., Olyushin V.E., Samochernykh K.A. Cellular immune inflammation markers in the blood of patients with gliomas of different malignancy grades. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 40–52. — doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-40-52

CELLULAR IMMUNE INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH GLIOMAS OF DIFFERENT MALIGNANCY GRADES

S.S. Sklyar¹, A.S. Nechaeva¹, A.Yu. Ulitin^{1,2,3}, M.V. Matsko^{4,5}, V.E. Olyushin¹,
K.A. Samochernykh¹

¹Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre
2, Mayakovsky St., Saint Petersburg, 191014, Russia

²Institute of Medical Education – V.A. Almazov National Medical Research Center,
Ministry of Health of Russia
2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

³I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia
47, Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia

⁴Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)
named after N.P. Napalkov

lit. A, 68a, Leningradskaya St., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

⁵Saint Petersburg Medical and Social Institute
lit. A, 72, Kondratyevsky Ave., Saint Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Inflammatory blood markers are vital for immune responses and predicting cancer outcomes. Their roles in brain gliomas remain unclear. **The aim of this study** is to evaluate the diagnostic significance of these markers in patients with gliomas, taking into account various histological subtypes and malignancy grades. **Material and Methods.** This prospective study enrolled 139 patients with newly diagnosed supratentorial adult-type diffuse gliomas. The cohort was stratified based on tumor grade and genetic mutations, comprising 25 cases of grade 2 diffuse gliomas (of them 7 with oligodendroglioma), 25 cases of gliomas grade 3 (of them 8 with oligodendroglioma) or 4 and 89 patients with glioblastoma. The pre-operative neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) were calculated. Results. The LMR in the glioma grade 2 group was higher than that in the glioma grade 3, 4 and glioblastoma groups (3.71 vs 3.09 vs 3; $p < 0.05$) with areas under the curve (AUCs) of 0.6552 (0.4930–0.8174) and 0.6586 (0.5583–0.7590) respectively. LMR was higher in patients with IDH1/2-mutation gliomas (3.44 vs 3.0; $p = 0.039$). No differences in LMR were observed between patients with oligodendroglioma and glioma without codeletion 1p/19q (3.43 vs 3.19; $p = 0.76$). LMR in all cohorts was not affected by use of corticosteroids. The NLR was higher in glioblastoma patients than in patients with glioma grade 2 (2.9 vs 1.96, $p < 0.05$). Increase of NLR in glioblastoma patients were correlated with the corticosteroids (3.7 vs 8.0, $p < 0.05$ and 1.95 vs 3.79, $p < 0.05$, respectively). **Conclusion.** Thus, LMR has the potential to serve as a promising, additional, independent of the appointment of corticosteroids, diagnostic biomarker for diffuse gliomas of the adult type. An increase in the malignancy grade is associated with a decrease in LMR. NLR is not a reliable biomarker. Corticosteroids can increase NLR during steroid treatment, potentially affecting its reliability as a biomarker.

Key words: brain tumors, glioma, inflammatory blood markers, lymphocyte-monocyte ratio.

КЛЕТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

С.С. Скляр¹, А.С. Нечаева¹, А.Ю. Улитин^{1,2,3}, М.В. Мацко^{4,5}, В.Е. Олюшин¹,
К.А. Самочерных¹

¹Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 2

²Институт медицинского образования – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

⁴ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»

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

⁵ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

Россия, 195271, г. Санкт-Петербург, пр-т Кондратьевский, 72, лит. А

Аннотация

Клеточные маркеры воспаления, являющиеся ключевыми медиаторами иммунного ответа, уже продемонстрировали свою прогностическую значимость при различных онкологических заболеваниях. Однако их роль в патогенезе и прогрессировании глиом остается неизученной. **Цель исследования** – оценить диагностическую ценность данных биомаркеров при разных гистологических типах глиом и различных степенях их злокачественности. **Материал и методы.** В исследование включено 139 пациентов с впервые диагностированными диффузными глиальными опухолями взрослого типа супратенториальной локализации. Стратификация пациентов проводилась по степени злокачественности опухоли, наличию мутации в генах IDH1/2 и делеции 1p19q. Согласно гистологической верификации, в когорте выявлено 25 случаев диффузной глиомы grade 2, 25 случаев диффузной глиомы grade 3 или 4, у 89 пациентов верифицирована глиобластома. Анализировались наличие сопутствующих заболеваний, текущая медикаментозная терапия, включая применение глюкокортикостероидов, молекулярно-генетические и морфологические особенности опухоли. В предоперационном периоде выполнялся развернутый клинический анализ периферической крови с определением абсолютных показателей моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также значений клеточных маркеров воспаления (NLR (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение), LMR (лимфоцитарно-моноцитарное соотношение), PLR (тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение)). **Результаты.** Значение LMR в группе с глиомой grade 2 было выше, чем у пациентов с глиомой grade 3, 4 и глиобластомой (3,71 vs 3,09 vs 3; $p < 0,05$) с площадями под кривой (AUCs) of 0,6552 (0,4930–0,8174) и 0,6586 (0,5583–0,7590) соответственно. Выявлены значимо более высокие показатели LMR у пациентов с глиомами с наличием мутаций IDH1/2 по сравнению с IDH-wild type (3,44 vs 3,0; $p = 0,039$). Примечательно, что терапия ГКС не оказала существенного влияния на уровень LMR ни в одной из исследуемых подгрупп. При глиобластомах уровень NLR был выше, чем у пациентов с глиомами grade 2 (2,9 vs 1,96, $p < 0,05$). Повышение уровня NLR прямо коррелировало с назначением ГКС (3,7 vs 8,0, $p < 0,05$ и 1,95 vs 3,79, $p < 0,05$, respectively). При статистическом анализе определена положительная корреляция между применением ГКС и повышением NLR в группах пациентов с глиобластомой и глиомами grade 2 (3,7 vs 8,0, $p < 0,05$ и 1,95 vs 3,79, $p < 0,05$, соответственно). **Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать LMR в качестве перспективного, дополнительного, не зависящего от назначения ГКС, диагностического биомаркера при диффузных глиомах взрослого типа. С повышением степени злокачественности регистрировалось уменьшение LMR. NLR не является достоверным диагностическим показателем. Увеличение данного биомаркера сопряжено с назначением пациентам ГКС, что снижает его ценность.

Ключевые слова: церебральные опухоли, глиомы, маркеры воспаления, LMR.

Introduction

According to global epidemiological data, approximately 320,000 new cases of primary central nervous system (CNS) tumors are diagnosed every year, with an estimated mortality of about 250,000 patients affected

by these neoplasms [1]. Among primary intracerebral tumors, diffuse gliomas are the most common subtype [2]. The 5th edition of the WHO classification of CNS tumors categorizes astrocytomas as grades 2, 3, and 4, oligodendrogliomas as grades 2 and 3, and gliob-

lastomas as grade 4 [3]. Notably, all grade 2 gliomas are classified as low-grade tumors; conversely, grade 3 and 4 diffuse gliomas as well as glioblastomas, are associated with a significantly poor prognosis and are classified as malignant neoplasms.

Treatment of diffuse glioma patients includes neurosurgical procedures, adjuvant radiation therapy and systemic anti-tumor therapies, including chemotherapy and targeted therapy [4, 5]. It is important to note that the specific anti-tumor regimen is not only adapted to the histological subtype of diffuse glioma but is also strongly influenced by the extent of resection [4]. The extent of tumor resection can substantially impact the necessity for subsequent anti-tumor therapy, particularly in cases of low-grade diffuse glioma. For histological classifications such as grade 3 and 4 astrocytomas, grade 3 oligodendrogliomas and glioblastomas, radiation and chemotherapy are required regardless of surgical outcome. Although glioblastoma has distinctive radiographic characteristics, it is often difficult to differentiate diffuse gliomas of varying grades of malignancy using MRI data. Therefore, there is an urgent need for pre-operative confirmation of histological diagnosis to facilitate optimal neurosurgical planning and comprehensive treatment of the patient.

Advanced imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) have been developed in recent years and have made it easier to improve the accuracy of pre-operative diagnostics [6, 7]. Liquid biopsy has proven to be a very promising diagnostic approach in general oncology and neuro-oncology [8]. Circulating nucleic acids have been identified as having significant diagnostic potential in gliomas of different malignancies [9]. However, the high costs associated with these techniques limit their availability in many health care settings. Therefore, there is still a critical need for a cost-effective, rapid and unambiguous method of differential diagnosis of brain gliomas.

Research suggests that systemic immune inflammation plays a key role in the oncogenic process [10–12]. The primary focus of the study was to assess the local immune response within tumors. Reprogrammed immune cells have been shown to contribute approximately 30 percent of the cellular composition of malignant gliomas, facilitating tumorogenesis [13]. In addition, intracellular inflammatory signaling pathways were clarified and key cytokines were characterized. However, research on systemic immune inflammation in gliomas is still in its early stages and should be further explored.

Numerous studies have been carried out to evaluate the diagnostic and prognostic relevance of cellular inflammatory markers in patients with glioma [14–18]. It should be stressed that most of these studies did not stratify tumors according to histological classification and grade of malignancy. Moreover, the existing literature largely ignored the effect of glucocorticoster-

oid (GCS) therapy on patients, despite its significant impact on the dynamics of the immune system. The prognostic effects of inflammatory biomarkers in patients with glioblastoma have been previously assessed, including the effects of GCS [19].

This study aimed to assess the diagnostic utility of systemic inflammatory markers – including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) – across histological subtypes and malignancy grades of glioma, with particular consideration of GCS.

Material and Methods

The research involved 139 patients, all newly diagnosed with supratentorial adult-type gliomas. Patients underwent surgery in the Department of Brain and Spinal Cord Tumor Surgery at the National Research Medical Centre of Almazov in the period from 2021 to 2024. Before being included in the study, informed consent was obtained from each of the participants. The exclusion criteria included diagnosis of immunodeficiency, autoimmune disease or neoplasms outside the central nervous system.

The study also excluded individuals who had previously undergone radiation therapy, chemotherapy, or immunotherapy. Each patient included in the research was assessed by a team of specialists: a general practitioner, otolaryngologist, dentist and neurologist. The presence of acute or chronic inflammatory conditions during the period of exacerbation, use of antibacterial agents and antibiotics at the time of enrolment and continued treatment with anticonvulsants were also considered disqualifying factors.

Venous blood samples were collected from patients three days prior to surgical intervention in the morning, followed by a comprehensive clinical haematological examination and the quantification of C-reactive protein (CRP). Patients with CRP levels above 5 ng/ml were excluded from the study cohort. Clinical haematological analysis, including extended leukocyte differentiation, was performed with the use of the Sysmex XN-550 haematological analyser, using Sysmex reagents and control materials sourced from Japan. Inflammatory markers, including the NLR, LMR and PLR, were calculated from absolute counts of lymphocytes, neutrophils, monocytes, and platelets to evaluate the systemic inflammation in neuro-oncologic diseases.

The study included only patients who underwent scheduled neurosurgical interventions. Histopathological diagnosis was made by analyzing surgical tumor samples according to standardized criteria described in the Fifth Edition of the World Health Organisation Central Nervous System Tumor Classification [3]. Histological sections were stained with haematoxylin and eosin, in addition to immunohistochemistry (IHC) panels including anti-GFAP (poly, DakoCytomation), anti-ATRX (Abcam), anti-EGFR (Abcam), anti-MGMT (NovusBiologics), anti-Ki-67 (Dako), anti-

IDH1R132H (Dianova), and for differential diagnosis Syn (DakoCytomation) and NB (Leica), CD99 (12E7, DakoCytomation). Fluorescence in situ hybridization (FISH) was used to assess for the presence of a 1p/19q codeletion. FISH was performed using two-color DNA probe test systems to detect deletions of the SRD (1p36) (Cytocell) and GLTSCR1 (19q13) (Fast Probe, Wuhan Healthcare) genes. Mutational analysis of the IDH1 (exon 4) and IDH2 (exon 4) genes was performed via high-resolution melting analysis (HRMA) of PCR products, followed by subsequent DNA sequencing to elucidate genetic alterations. The prepared specimens were viewed and evaluated by two independent pathologists. The final diagnosis was made by a multidisciplinary team including a pathologist, an oncologist, a neurosurgeon and a radiologist, based on the results of a molecular-histological conclusion of the biopsy material, taking into account the clinical course of the disease, the radiological appearance and the macroscopic intraoperative features of the tumor.

Statistical analysis was performed using the Prism GraphPad 10 program (GraphPad Software, USA). The normality test was performed using Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk tests. We used the mean $\pm$ standard deviations for normally distributed data, and median (rank) for non-normally distributed data. Non-parametric group comparisons were conducted using the Mann–Whitney U test. The diagnostic accuracy of preoperative inflammatory markers was evaluated using ROC curve analysis, with AUC quantification. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The resulting graphs were performed using the Prism GraphPad 10 program (GraphPad Software, USA).

Results

Patients were stratified into three cohorts based on histopathological classification: grade 2 glioma ($n=25$, of them 7 with oligodendroglioma), IDH1 mutated grade 3 and 4 gliomas ($n=25$, of them 8 with oligodendroglioma), and glioblastoma ($n=89$) (Table 1).

The grade 2 glioma and grade 3 and 4 glioma (IDH1-mt) cohorts also included patients diagnosed with oligodendroglioma (7 and 8 patients, respectively). Notably, patients exhibiting IDH1-positive tumor status in grades 2, 3, and 4 glioma were significantly younger than those diagnosed with glioblastoma (Table 1). The mean age of patients with grade 2 glioma was 42.5 ± 12.5 years, comprising 14 (56 %) males and 11 (44 %) females. Conversely, the mean age of patients with 3 and 4 glioma (IDH1-mt) was 46 ± 11 years, with 7 males (28 %) and 18 females (72 %). In the glioblastoma cohort, the mean age was 60 ± 12.5 years, with 51 (57.31 %) males and 38 (42.69 %) females.

A significant proportion of patients diagnosed with grade 2 and grade 3 gliomas did not receive glucocorticoid therapy (dexamethasone) prior to surgery, with rates of 76 % and 56 %, respectively. In contrast, in the glioblastoma cohort, only 25.85 % of cases were not administered glucocorticoids, as shown in Table 1.

Comparison of preoperative inflammatory blood markers for glioma of different subtypes

There were no statistically significant differences observed in lymphocyte, platelet, or platelet-lymphocyte ratio (PLR) levels across the three studied cohorts (Fig. 1b, 1d, and 1g). Notably, the counts of neutrophils and monocytes in grade 2 glioma cohort

Table 1/Таблица 1

Preoperative characteristics of 139 patients with cerebral gliomas

Характеристики 139 пациентов с церебральными глиомами на дооперационном этапе лечения

Parameters/Параметры	Grade 2 glioma/ Глиома grade 2 (n=25)	Glioma grade 3, 4 IDH-mutant/ Глиома grade 3, 4 с мутацией IDH (n=25)	Glioblastoma/ Глиобластома (n=89)
Age, years/Возраст, лет	42.5 ± 12.5^b	46 ± 11^b	60 ± 12.5
Male/Муж	14 (56 %)	7 (28 %)	51 (57.31 %)
Female/Жен	11 (44 %)	18 (72 %)	38 (42.69 %)
Taking dexamethasone/Принимают дексаметазон			
Yes/Да	6 (24 %)	11 (44 %)	66 (74.15 %)
No/Нет	19 (76 %)	14 (56 %)	23 (25.85 %)
Laboratory dates/Лабораторные показатели			
Neutrophils/Нейтрофилы ($\times 10^9/L$)	4.01 (1.54–15.0)^b	5.30 (1.53–16.80)	7.42 (1.85–24)
Lymphocytes/Лимфоциты ($\times 10^9/L$)	2.11 (1.20–4.0)	2.0 (1.01–2.7)	2.07 (0.66–4.82)
Monocytes/Моноциты ($\times 10^9/L$)	0.52 (0.2–1.50)^b	0.60 (0.01–2.1)	0.81 (0.2–2.0)
Platelets/Тромбоциты ($\times 10^9/L$)	226 (158–401)	268 (108–408)	245 (117–487)
NLR	1.96 (0.64–8.30)^b	2.0 (0.76–16.63)	2.9 (0.62–34.25)
LMR	3.71 (2.4–9.230)^{a-b}	3.09 (0.99–8.33)	3.0 (0.53–8.48)
PLR	104 (49.58–199.2)	114 (70.13–348.5)	117 (32.05–358.9)

Notes: mt – mutant; ^a – vs grade 3,4 (IDH1-mt) ($p < 0.05$); ^b – $p < 0.05$ vs glioblastoma ($p < 0.05$); created by the authors.

Примечания: mt – мутация; ^a – по сравнению с глиомами grade 3, 4 (IDH1-mt) ($p < 0.05$); ^b – по сравнению с глиобластомами ($p < 0.05$); таблица составлена авторами.

Table 2/Таблица 2

Preoperative inflammatory markers and dexamethasone intake in glioma patients
Предоперационные маркеры воспаления и прием дексаметазона у пациентов с глиомой

	Grade 2		Grade 3,4 (IDH-mt)		Glioblastoma/Глиобластома	
Parameters/ Параметры	Without dexamethasone/ Без дексаметазона (n=19)	With dexamethasone/ С дексаметазоном (n=6)	Without dexamethasone/ Без дексаметазона (n=14)	With dexamethasone/ С дексаметазоном (n=11)	Without dexamethasone/ Без дексаметазона (n=23)	With dexamethasone/ С дексаметазоном (n=66)
Neutrophils/ Нейтрофилы ($\times 10^9/L$)	3.43 (1.54–11.69)	5.20 (4.40–9.6)	4.0 (1.53–5.52)	10.0 (3.05–16.80) ^a	3.70 (1.85–7.55)	8.0 (2.14–24) ^b
Lymphocytes/ Лимфоциты ($\times 10^9/L$)	2.0 (1.20–3.25)	3.48 (2.06–4.0)	2.0 (1.20–2.5)	2.20 (1.01–2.7)	1.76 (1.10–4.70)	2.18 (0.66–4.82)
Monocytes/ Моноциты ($\times 10^9/L$)	0.50 (0.20–1.0)	0.57 (0.39–1.50)	0.52 (0.30–2.10)	0.72 (0.01–1.21)	0.59 (0.20–1.0)	0.82 (0.23–2.0) ^b
NLR	1.86 (0.64–3.56)	2.1 (1.37–2.59)	1.86 (0.76–4)	5 (1.15–16.63) ^a	1.95 (0.62–5.0)	3.79 (0.80–34.35) ^b
LMR	3.75 (2.4–9.23)	3.74 (2.47–8.33)	3.1 (0.99–6.67)	2.5 (1.0–4.58)	3.6 (1.3–8.2)	2.88 (0.53–8.48)

Notes: mt – mutant, ^a – vs glioma grade 3,4 (IDH1-mt) without dexamethasone ($p<0.05$); ^b – vs glioblastoma without dexamethasone ($p<0.05$); created by the authors.

Примечание: mt – мутация; ^a – по сравнению с глиомами grade 3,4 (IDH1-mt) без дексаметазона ($p<0,05$); ^b – по сравнению с глиобластомами ($p<0,05$); таблица составлена авторами.

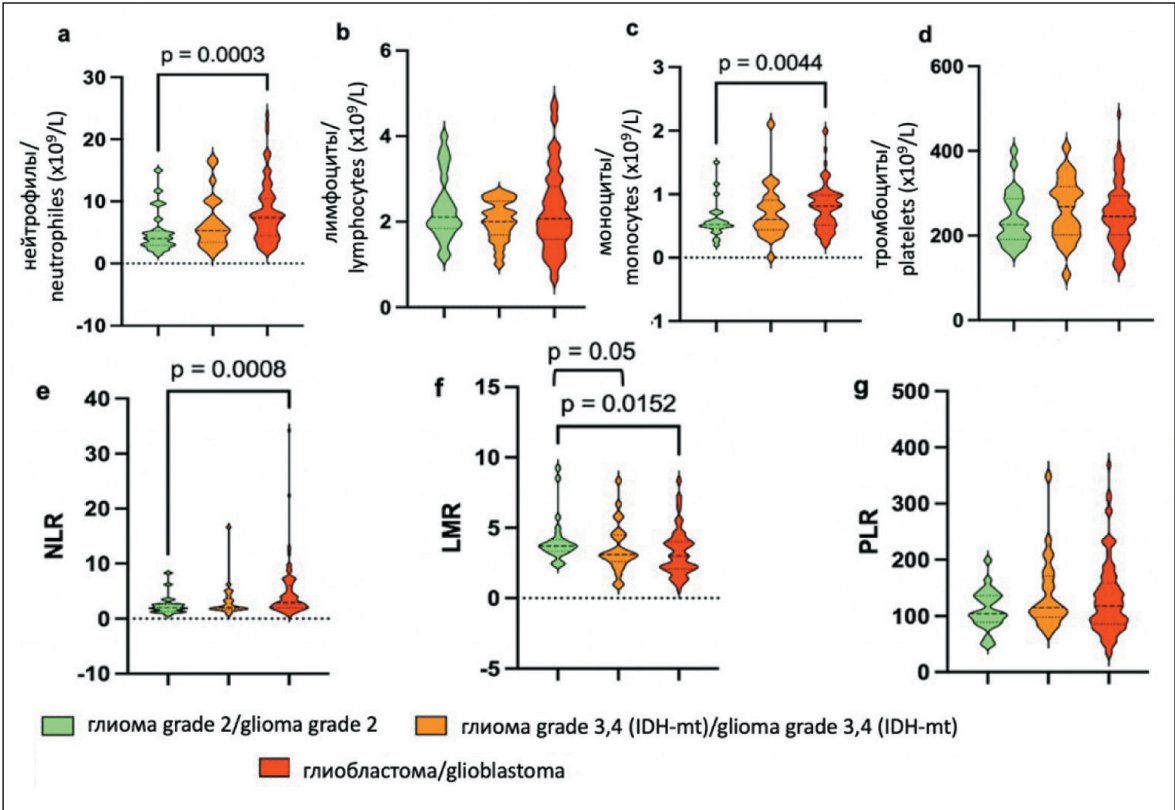


Fig. 1. Violin diagram illustrating the distribution of preoperative inflammatory marker levels in different grades of glioma groups.
Notes: the central dashed line indicates the median value, while the flanking dashed lines demarcate the first and third quartiles;
a – neutrophils, b – lymphocytes, c – monocytes, d – platelets, e – NLR, f – LMR; g – PLR; created by the authors
Рис. 1. Диаграмма, иллюстрирующая распределение предоперационных уровней маркеров воспаления в различных группах глиом grade 2, 3 и 4 (IDH1-mt) и глиобластом. Примечания: центральная пунктирная линия указывает на среднее значение, в то время как боковые пунктирные линии разграничивают первый и третий квартили; а – нейтрофилы, в – лимфоциты, с – моноциты, d – тромбоциты, e – NLR, f – LMR, g – PLR; рисунок выполнен авторами

[4.01 (1.54–15.0) and 0.52 (0.2–1.50), respectively] were significantly lower compared to those in the glioblastoma cohort [37.42 (1.85–24) and 0.81 (0.2–2.0), respectively] (Fig. 1a, 1c).

The analysis revealed that the NLR and LMR exhibited no significant differences between grade 3 and 4 glioma (IDH-mutant) and glioblastoma groups. Notably, the LMR was found to be significantly higher in the grade 2 glioma group with a mean value of 3.71 (range: 2.4–9.230) than in the grade 3 and 4 glioma (IDH-mutant) and glioblastoma groups (3.09, range: 0.99–8.33 and 3.0 (range: 0.53–8.48), respectively (Fig. 1f). Conversely, the highest NLR values were recorded in glioblastoma patients, with a mean of 2.9 (range: 0.62–34.25), demonstrated a statistically significant difference compared to the NLR in low-grade glioma patients, which was 1.96 (range: 0.64–8.30) (Fig. 1e).

The analysis of hematological parameters, specifically neutrophils, lymphocytes, monocytes, NLR and LMR, was conducted in relation to the administration of GCS prior to surgical intervention (Table 2). In

patients receiving GCS, a statistically significant elevation in neutrophil counts was observed in the grade 3 and 4 glioma and glioblastoma cohorts (Fig. 2a). Furthermore, NLR values were markedly increased in patients with gliomas undergoing treatment with dexamethasone (Fig. 2d). The administration of dexamethasone was found to influence monocyte levels exclusively in the glioblastoma patient group (Fig. 2c). Notably, the LMR index exhibited no significant variation between patients receiving dexamethasone and those who were not across all three patient categories (Fig. 2e).

Diagnostic value of inflammatory blood markers in glioma diagnosis and glioma grading

According to the ROC analysis, two biomarkers showed significant diagnostic value: NLR and LMR (Fig. 3). The optimal ratio of sensitivity and specificity for the diagnosis of grade 2 glioma compared to glioblastoma was observed for NLR value <2.5 (72.0 % and 61.3 %, respectively) and for LMR >3.57 (64 %

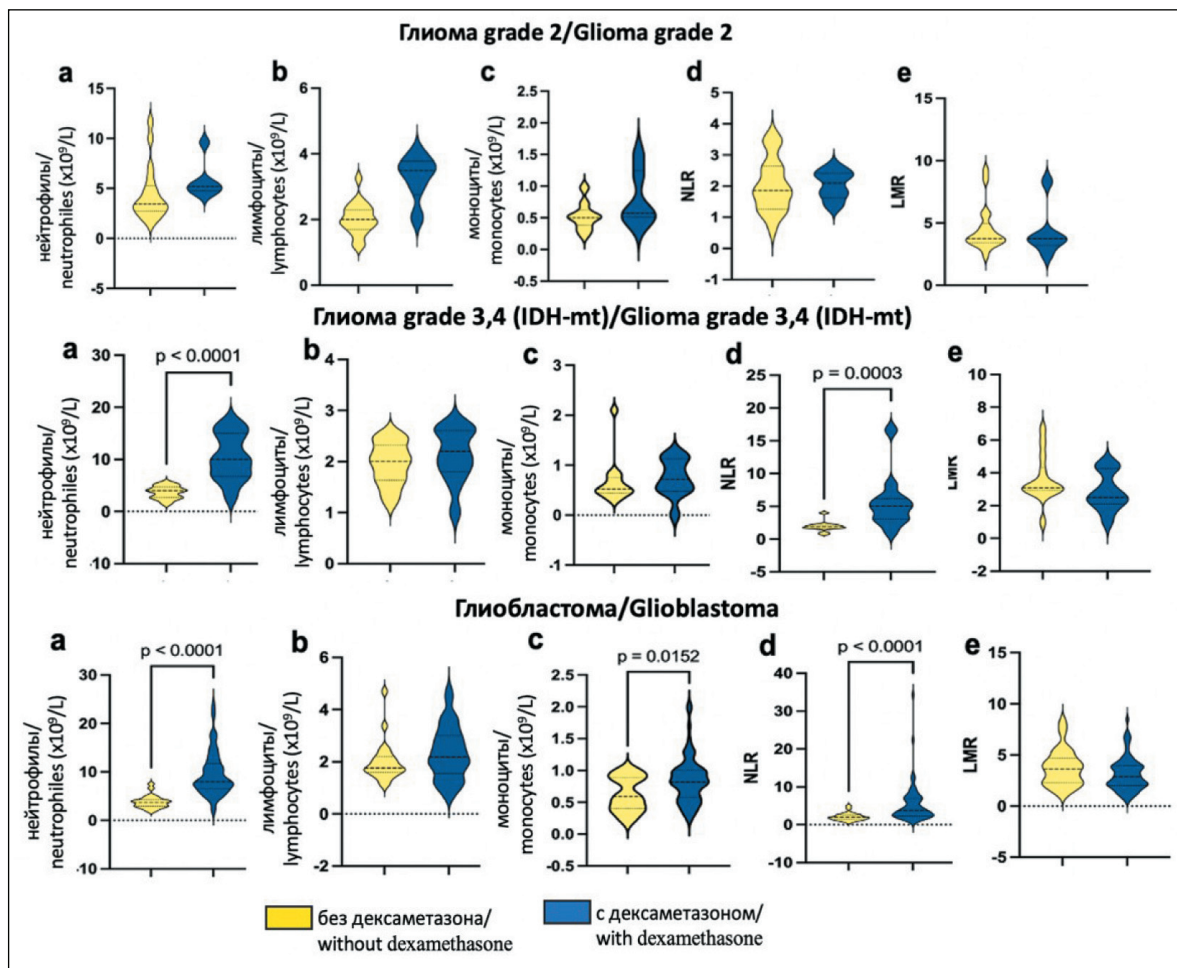


Fig. 2. Violin diagram comparing preoperative inflammatory marker levels across glioma grades, stratified by dexamethasone administration status. Notes: central lines represent medians, with outer boundaries indicating interquartile ranges;

a – neutrophils, b – lymphocytes, c – monocytes, d – NLR, e – LMR; created by the authors

Рис. 2. Диаграмма, на которой сравниваются уровни дооперационных маркеров воспаления в зависимости от гистологического подтипа глиомы и приема дексаметазона. Примечания: центральные линии представляют медианы, внешние границы указывают на межквартильные интервалы; а – нейтрофилы, в – лимфоциты, с – моноциты, д – NLR, е – LMR; рисунок выполнен авторами

and 59 %, respectively). The area under the ROC curve (AUC) was 0.7157 (95 % CI: 0.6087–0.8227) for NLR and 0.6586 (95 % CI: 0.5583–0.7590) for LMR, which characterized the quality of the model as satisfactory (Table 3, Fig. 3). However, NLR values were influenced by the administration of GCS (Table 2), whereas LMR was unaffected by this therapeutic intervention, establishing LMR as a more robust independent marker. When differentiating the diagnosis of grade 2 glioma from more aggressive glial tumors (grade 3 and 4 with IDH1 mutation and glioblastoma), the optimal ratio

of sensitivity and specificity (72 % and 58 %, respectively) was observed at LMR levels >3.4 (AUC 0.6579, 95 % CI: 0.5635–0.7522). In the differential diagnosis of grade 2 glioma from grade 3 and 4 glioma with IDH1 mutation, satisfactory sensitivity and specificity (72 % and 68 %, respectively) were also maintained at LMR > 3.4 (AUC 0.6552, 95 % CI: 0.4930–0.8174). The study showed that LMR, compared with other cellular biomarkers, has significant diagnostic value for patients diagnosed with low-grade glioma.

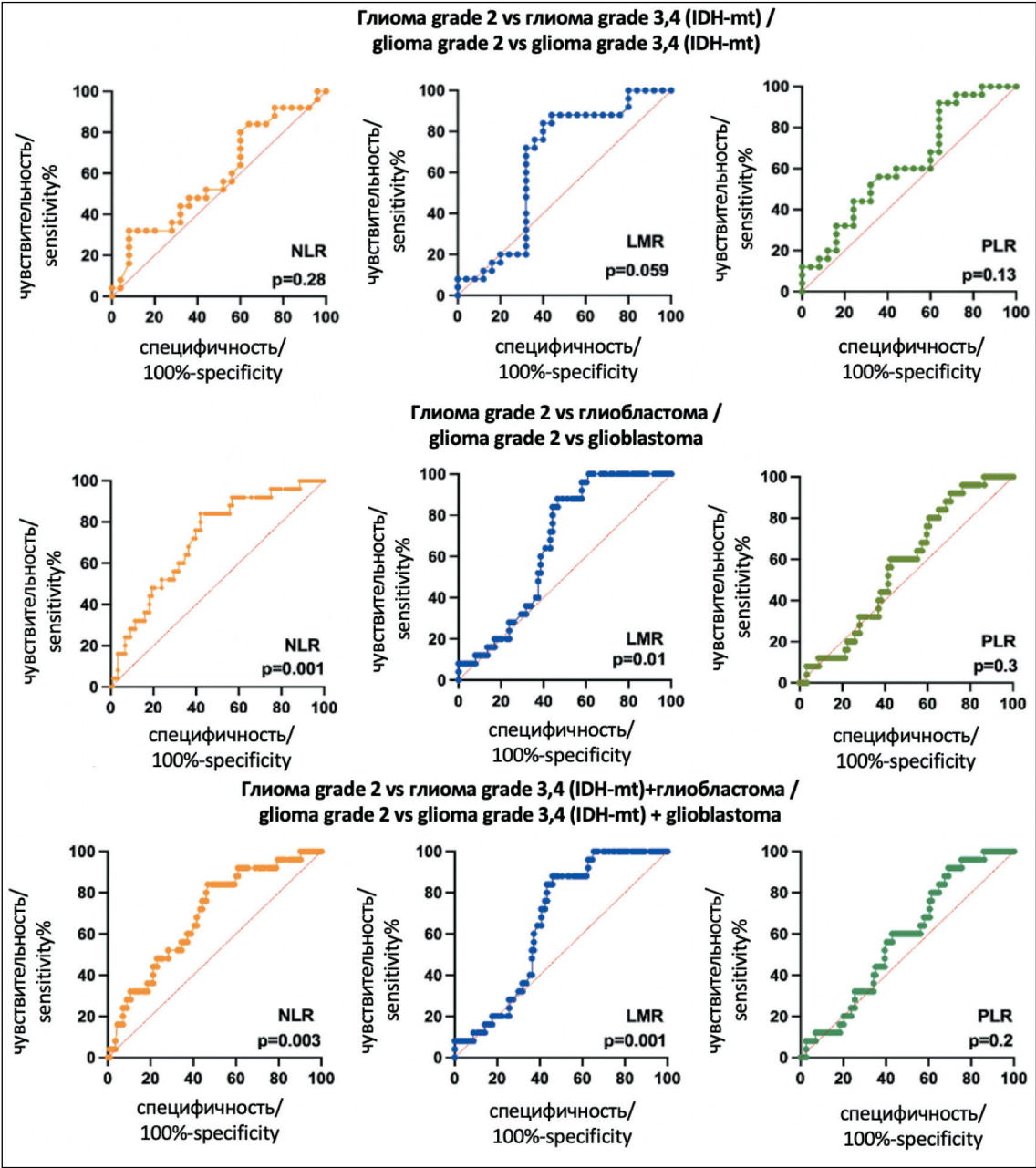


Fig. 3. The diagnostic value of preoperative inflammatory markers in glioma diagnosis. Grade 2 glioma vs grade 3 and 4 glioma (IDH-mt), grade 2 glioma vs glioblastoma, grade 2 glioma vs grade 3 and 4 glioma (IDH-mt) + glioblastoma.
Notes: created by the authors
Рис. 3. Диагностическая ценность предоперационных маркеров воспаления в диагностике глиомы. Глиомы grade 2 vs глиомы grade 3, 4 (IDH-mt); глиома grade 2 vs глиобластомы; глиома grade 2 vs глиомы grade 3, 4 (IDH-mt) + глиобластома.
Примечание: рисунок выполнен авторами

Table 3/Таблица 3

Diagnostic value of various inflammatory markers in glioma diagnosis

Диагностическая ценность различных маркеров воспаления в диагностике глиомы

Markers/ Маркеры	Grade 2 vs grade 3,4 (IDH-mt)		Grade 2 vs glioblastoma/ Grade 2 vs глиобластома		Grade 2 vs grade 3, 4 (IDH-mt) + glioblastoma/ Grade 2 vs grade 3, 4 (IDH-mt) + глиобластома	
	AUC (95 % CI)	p-value	AUC (95 % CI)	p-value	AUC (95 % CI)	p-value
NLR	0.5888 (0.4292–0.7484)	0.28	0.7157 (0.6087–0.8227)	0.001	0.6876 (0.5798–0.7954)	0.003
LMR	0.6552 (0.4930–0.8174)	0.059	0.6586 (0.5583–0.7590)	0.01	0.6579 (0.5635–0.7522)	0.001
PLR	0.6232 (0.4670–0.7794)	0.13	0.5676 (0.4546–0.6807)	0.30	0.5798 (0.4708–0.6888)	0.20

Notes: AUC – Area Under the ROC Curve; created by the authors.

Примечания: AUC – площадь под кривой ROC; таблица составлена авторами.

Table 4/Таблица 4

Preoperative LMR in glioma patients

Предоперационная LMR у пациентов с глиомой

Patients/Пациенты (n=139)	LMR	p-value
1p/19q-codeletion status/с коделецией 1p/19q		
Oligodendroglioma/Олигодендроглиома (n=15)	3.43 (0.99–6.67)	0.7690
Glioma without 1p/19q-codeletion / Глиома без коделеции 1p/19q (n=124)	3.19 (0.53–9.23)	
IDH1/2-mutation status/с мутацией IDH1/2		
Glioma grade 2, 3, 4 IDH-mt/ Глиома grade 2, 3, 4 IDH-mt (n=50)	3.44 (0.99–9.23)	0.0392
Glioblastoma IDH-wt/Глиобастома IDH-wt (n=89)	3.0 (0.53–8.48)	

Notes: wt – wild type, mt – mutant; created by the authors.

Примечания: wt – дикий тип, mt – мутация; таблица составлена авторами.

Comparison of LMR for glioma of different IDH1-mutation and 1p/19q-codeleted status

The LMR index was evaluated when all patients (n=139) were divided into groups depending on the presence of the IDH1 gene mutation and the presence of 1p/19q-codeletion (table 4). No significant differences in the value of LMR were found in the group of patients with oligodendroglioma and glioma without 1p/19q codeletion (Fig. 4a). However, in patients with glioma with a mutation in the IDH1 gene, the LMR value was significantly higher than in patients in the glioblastoma IDH-wt group (Fig. 4b).

The LMR was assessed in a cohort of 139 patients stratified based on the presence of the IDH1/2 mutation and the occurrence of 1p/19q codeletion (Table 4). No statistically significant differences in LMR values were observed between the oligodendroglioma and other glioma (without 1p/19q codeletion) patient groups (Fig. 4a). Conversely, patients harboring the IDH1/2 mutation exhibited a markedly elevated LMR compared to those with glioblastoma IDH-wildtype (Fig. 4b).

Discussion

The hypothesis that there is a relationship between inflammatory responses and tumorigenesis was first proposed by Rudolf Virchow in the 19th century, who

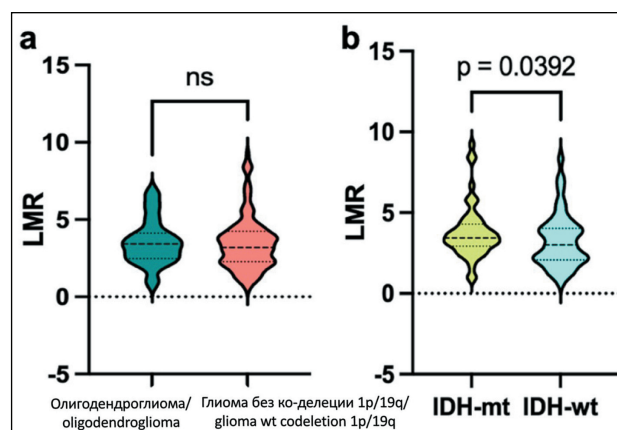


Fig. 4 Preoperative LMR in glioma patients. Violin diagram showing comparative results of LMR in oligodendroglioma vs glioma without codeletion 1p/19q (a); glioma IDH1/2-mt vs glioma IDH-wt (b). The dashed line in the middle represents the median and the dashed lines on both sides represent the interquartile range. Notes: wt – wild type, mt – mutant, ns – nonspecific; created by the authors. Рис. 4. Предоперационная LMR у пациентов с глиомой. Диаграмма, показывающая сравнительные результаты LMR при олигодендроглиоме и глиоме без кодирования 1p/19q (a); глиоме IDH1/2-mt и глиобластома (b). Пунктирная линия посередине представляет собой медиану, а пунктирные линии с обеих сторон представляют межквартильный диапазон. Примечания: wt – дикий тип, mt – мутант, ns – неспецифический; рисунок выполнен авторами

elucidated the infiltration of leukocytes into neoplastic tissue [10, 11]. Recent decades have produced considerable evidence that inflammation is a key factor in the development and etiology of neoplastic diseases. Inflammatory processes are mediated by active involvement and regulation of immune cells, including neutrophils, lymphocytes and monocytes, in addition to platelets. Numerous studies have highlighted the important diagnostic and prognostic implications of these blood markers in different malignancies, in isolation or in combination [20–24].

The re-evaluation of immunological deficits associated with the central nervous system, together with the role of the immune system in tumorigenesis, has stimulated research into the inflammatory mechanisms underlying intracerebral neoplasms, in particular diffuse gliomas [13, 25–27]. At the same time, there has been a worldwide interest in the local immune microenvironment to understand its complexity and its implications for tumor behavior [13, 28, 29]. Recent research has shown that the tumor microenvironment in gliomas has features similar to chronic inflammation, suggesting that there is a significant interaction between tumor biology and the immune response [29–31].

Gliomas are known to express chemokines that facilitate the recruitment of immune cells that differentiate into tumor-associated macrophages, neutrophils, and myeloid suppressor cells, which are also affected by cytokines. These immune components contribute to tumorigenesis while simultaneously impairing the effector lymphocytes' ability to function. In view of these findings, it is reasonable to assume that systemic inflammatory markers such as NLR, LMR and PLR can serve as reliable and sensitive biomarkers for the diagnosis and prognostic evaluation of glioma.

Numerous clinical studies have been conducted to elucidate the diagnostic and prognostic relevance of NLR and LMR in glioma [14–18, 32–34]. In addition, consensus research has identified NLR as the most relevant and reliable biomarker in this context [14, 15, 17, 18, 34]. NLR serves as an indicator of both a non-specific neutrophil-mediated immune response and a specific adaptive immune response against cancer, mediated by lymphocytes. NLR has already been shown to be of diagnostic value in glioma patients compared to neoplasms such as meningioma, schwannoma and adenoma [17, 18, 35].

In preoperative diagnosis of gliomas of different grades of malignancy, a positive correlation has been established between NLR and tumor grade [14, 18, 34, 35]. However, these studies did not account for the administration of GCS by patients, despite evidence indicating that dexamethasone, commonly prescribed to reduce peritumoral edema, affects immune system functioning [36]. In our study, statistically significant differences in median NLR values were observed when comparing patient groups with grade 2 glioma and glioblastoma (1.96 vs 2.9; $p < 0.05$) (Table 1, Fig. 1). However, it should be noted that in patients with

glioblastoma, as well as in the group with grade 3 and 4 gliomas receiving GCS, there was an observed increase in neutrophils and NLR compared to patients who were not administered this therapy (8.0 vs 3.7, $p < 0.05$; 3.79 vs 1.95, $p < 0.05$; 10.0 vs 4.0, $p < 0.05$; 5.0 vs 1.86, $p < 0.05$, respectively) (Table 2, Fig. 2). The NLR median was almost identical for patients not receiving dexamethasone in the groups with grade 2, 3 and 4 glioma and glioblastoma (1.86 vs 1.86 vs 1.95; $p > 0.05$). Therefore, our data show that NLR is a biomarker that is dependent on GCS, which significantly reduces its diagnostic value (Tables 1 and 3).

Currently, LMR is recognized as a biomarker for anti-cancer immunological activation in general oncology. The increase in its value is related either to the high number of effector lymphocytes, which leads to an adequate immune response, or to the reduction in monocytes. Monocytes play a dual role in the pathology of cancer. After differentiation, these cells can either play a protective function by helping to destroy the neoplasm or reprogramme themselves to support the growth of the tumor. Our data reveal no correlation between blood lymphocyte levels in patients and glioma grade (Table 1, Fig. 1, Table 3, Fig. 3). As expected, glucocorticoids were not found to affect lymphocyte levels ($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 2). However, absolute monocyte counts increased with tumor malignancy (0.52 vs 0.60 vs 0.81) (Table 1, Fig. 1, Table 3, Fig. 3). Statistical significance was reached only when comparing values for low-grade diffuse glioma (grade 2) and glioblastoma (0.52 vs 0.81; $p = 0.0044$) (Table 1, Fig. 1). Notably, dexamethasone increased monocytes, but only in the glioblastoma patient's group (0.59 vs 0.82; $p = 0.0152$) (Table 3, Fig. 3).

The relevance of LMR in glioma patients remains controversial in the neurooncology community. Although some studies have questioned its predictive effects, others have demonstrated its relevance [15, 17, 18, 33, 35]. A key observation is that many studies evaluating LMR did not stratify patients with glioma by histological subtype or grade of malignancy or considered the effect of dexamethasone. Our previous cohort study in glioblastoma patients identified LMR as a key biomarker predictive of the risk of early relapse, independent of dexamethasone therapy [19]. This analysis revealed a correlation between increasing grade and decreasing LMR. In particular, the median LMR for grade 2 glioma was 3.71, while for grade 3 and 4 gliomas, the median LMR was 3.09, and for glioblastoma patients, it was 3.05 ($p < 0.05$). It should be noted that LMR levels remained unchanged with corticosteroid treatment in all patient groups.

The findings suggest that there is no correlation between the number of lymphocytes and tumor malignancy; however, there is a correlation with increased monocytes. This suggests that the LMR is primarily driven by absolute monocyte counts. Notably, in the glioblastoma cohort, monocytes were significantly increased in patients receiving corticosteroids, although

the LMR was not affected. These results highlight the complex mechanisms and interactions between the immune cell populations and support the use of composite biomarkers for diagnostic evaluation rather than relying on absolute monocytes and lymphocytes alone.

In addition, the LMR was assessed in cohorts of patients stratified by presence or absence of IDH/2 gene mutations and 1p/19q codeletion (Table 4, Fig. 4). According to the fifth edition of the WHO classification system, these genetic alterations are critical to the definitive histological diagnosis. No statistically significant differences in LMR values were observed between patients with and without oligodendroglioma (3.43 vs 3.19; $p=0.76$). Conversely, in a cohort of patients without IDH1 and IDH2 mutations, LMR was found to be significantly lower (3.44 vs 3.0; $p=0.039$). These findings highlight the differential immune responses associated with low-grade and high-grade gliomas. In neurooncology, it has been well documented that platelets activate neoplastic cells through cytokine signaling, which is important for thrombosis, angiogenesis, cell migration and dissemination of cancer.

In addition, platelets contribute to evasion of immunological surveillance and are involved in inflammatory responses [37]. Consequently, the presence of thrombosis and increased platelet counts in patients with oncological diseases correlate with poor prognosis. However, the specific role of platelets in glioma progression and clinical course remains unclear. Our findings suggest that there is no significant correlation between the number of platelets and the histological grade of gliomas (226 vs 268 vs 245; $p>0.05$) (Table 1, Fig. 1).

The PLR Inflammatory Index is recognized as a reliable independent biomarker indicating the progres-

sion of cancer. Its diagnostic and prognostic usefulness has been demonstrated in various malignancies, including esophageal and gastric cancer, lung cancer and colorectal cancer [20, 23, 24, 37]. In a previous study involving a cohort of patients with glioblastoma, PLR was shown to be of significant prognostic importance [19]. However, its diagnostic effectiveness in distinguishing gliomas of different malignancies is still limited. Although an increasing trend in PLR values was observed with increasing grade of glioma, statistical significance was not reached (104 vs 114 vs 117; $p>0.05$) (Table 1, Fig. 1).

Conclusion

The immune system plays a dual role in tumorigenesis: it can prevent cancer through antitumor functions, and it can also promote tumor growth. Inflammatory cell markers are key agents in these mechanisms and their prognostic and diagnostic relevance warrants investigation. Our results suggest that LMR is an additional potential diagnostic marker in glioma patients regardless of corticosteroid therapy. Of course, it seems incorrect to make a preliminary diagnosis based on LMR alone, but this biomarker may be an additional tool in the pre-operative differential diagnosis. NLR is correlated to corticosteroid use, thereby reducing its diagnostic utility. In addition, the PLR showed no significant correlation with the grade of malignancy. Thus, the increased LMR levels observed in low-grade gliomas, as opposed to malignant gliomas, indicate increased activation of the immune response. This may explain the favorable and prolonged clinical course often observed with low-grade diffuse glioma, which may reflect underlying immunological mechanisms, and require further investigation.

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. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol*. 2023; 25(12s2): iv1–iv99. doi: 10.1093/neuonc/noad149.
3. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers. Version 2.2025. [cited 28.08.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>.
5. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р., Проценко С.А., Рыжова М.В., Семенова А.И. Первичные опухоли центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 183–211. [Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobayakov G.L., Matsko M.V., Naskhletashvili D.R., Protsenko S.A., Ryzhova M.V., Semenova A.I. Primary tumors of the central nervous system. RUSSCO guidelines, part 1.1. Malignant tumors. 2024; 14(3s2): 183–211. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-10. EDN: VMEGEC.
6. Fan H., Luo Y., Gu F., Tian B., Xiong Y., Wu G., Nie X., Yu J., Tong J., Liao X. Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma. *Cancer Imaging*. 2024; 24(1): 36. doi: 10.1186/s40644-024-00682-y.
7. Sledzińska-Bebyn P., Furtak J., Bebyn M., Serafin Z. Beyond conventional imaging: Advancements in MRI for glioma malignancy prediction and molecular profiling. *Magn Reson Imaging*. 2024; 112: 63–81. doi: 10.1016/j.mri.2024.06.004.
8. Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Янус Г.А. Место жидкостной биопсии в онкологии. Практическая онкология. 2022; 23(4): 211–24. [Imyanitov E.N., Kuligina E.Sh., Janus G.A. Liquid biopsy in clinical oncology. *Practical Oncology*. 2022; 23(4): 211–24. (in Russian)]. doi: 10.31917/2304211. EDN: KTLYWZ.
9. Ермолаева Е.В., Скляр С.С., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Куширова В.С., Тимаева О.И., Васильев А.Г., Трашков А.П., Васильева А.В. Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы – новые маркеры прогноза заболевания и эффективности терапии при злокачественных глиомах у взрослых. Педиатр. 2023; 14(5): 71–83. [Ermolaeva E.V., Sklyar S.S., Tsygan N.V., Safarov B.I., Kushnirova V.S., Timaeva O.I., Vasiliev A.G., Trashkov A.P., Vasilieva A.V. Circulating tumor RNA and exosomes as disease prognosis and therapy effectivity novel markers in case of malignant gliomas in adults. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023; 14(5): 71–83. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED625944. EDN: KXLBNS.
10. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., Pandey M.K., Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(11): 1605–21. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029.
11. Singh N., Baby D., Rajguru J.P., Patil P.B., Thakkannavar S.S., Pujari V.B. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019; 18(3): 121–26. doi: 10.4103/aam.aam_56_18.
12. Certo M., Tsai C.H., Pucino V., Ho P.C., Mauro C. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(3): 151–61. doi: 10.1038/s41577-020-0406-2.

13. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Сафаров Б.И., Васильев А.Г. Иммунный ответ на первичную глиобластому. Педиатр. 2022; 13(2): 49–60. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., Safarov B.I., Vasiliev A.G. Immune response to primary glioblastoma. Pediatrician (St. Petersburg). 2022; 13(2): 49–60. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED13249-60. EDN: ECUYRM.
14. Yang Y., Hu F., Wu S., Huang Z., Wei K., Ma Y., Ou-Yang Q. Blood-based biomarkers: diagnostic value in brain tumors (focus on gliomas). Front Neurol. 2023; 14: 1297835. doi: 10.3389/fneur.2023.1297835.
15. Wang P.F., Song H.W., Cai H.Q., Kong L.W., Yao K., Jiang T., Li S.W., Yan C.X. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. Oncotarget. 2017; 8(30): 50117–23. doi: 10.18632/oncotarget.15235.
16. Yersal Ö., Odabaşı E., Özdemir Ö., Kemal Y. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioblastoma. Mol Clin Oncol. 2018; 9(4): 453–58. doi: 10.3892/mco.2018.1695.
17. Wang D.P., Kang K., Lin Q., Hai J. Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Sci. 2020; 13(1): 179–88. doi: 10.1111/cts.12700.
18. Chen F., Chao M., Huang T., Guo S., Zhai Y., Wang Y., Wang N., Xie X., Wang L., Ji P. The role of preoperative inflammatory markers in patients with central nervous system tumors, focus on glioma. Front Oncol. 2022; 12: 1055783. doi: 10.3389/fonc.2022.1055783.
19. Скляр С.С., Мацко М.В., Улитин А.Ю., Конова А.М., Зорина Е.Ю., Бакнина А.К., Олюшин В.Е. Клеточные маркеры воспаления – новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой. Вопросы онкологии. 2024;70(6): 1086–95. [Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., Matsko M.V., Zorina E.Yu., Konova A.M., Baknina A.K., Olyushin V.E. Cellular Inflammatory Markers are New Prognostic Factors for Patients with Glioblastoma. Problems in Oncology. 2024;70(6): 1086–95. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1086-1095. EDN: JMRFDJ.
20. Mandaliya H., Jones M., Oldmeadow C., Nordman I.I. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). Transl Lung Cancer Res. 2019; 8(6): 886–94. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.16.
21. Trinh H., Dzul S.P., Hyder J., Jang H., Kim S., Flowers J., Vaishampayan N., Chen J., Winer I., Miller S. Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy (dCRT). Clin Chim Acta. 2020; 510: 711–16. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.008.
22. Новик А.В., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Проценко С.А., Бальдужева И.А. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой. Фарматека. 2021; 28(7): 118–26. [Novik A.V., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Emelyanova N.V., Semenova A.I., Latipova D.K., Teletaeva G.M., Protsenko S.A., Baldueva I.A. Assessment of the dynamics of immunological parameters at the beginning of therapy as prognostic and predictive factors in patients with melanoma. Pharmateca. 2021; 28(7): 118–26. (in Russian)]. doi: 10.18565/pharmateca.2021.7.118-126.
23. Yamamoto T., Kawada K., Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. Int J Mol Sci. 2021; 22(15): 8002. doi: 10.3390/ijms22158002.
24. Zheng J., Peng L., Zhang S., Liao H., Hao J., Wu S., Shen H. Preoperative systemic immune-inflammation index as a prognostic indicator for patients with urothelial carcinoma. Front Immunol. 2023; 14: 1275033. doi: 10.3389/fimmu.2023.1275033.
25. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2015; 523(7560): 337–41. doi: 10.1038/nature14432. Erratum in: Nature. 2016; 533(7602): 278. doi: 10.1038/nature16999.
26. Majc B., Novak M., Kopitar-Jerala N., Jewett A., Breznik B. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. Cells. 2021; 10(2): 265. doi: 10.3390/cells10020265.
27. Скляр С.С., Ситовская Д.А., Миролюбова Ю.В., Кушнирова В.С., Сафаров Б.И., Самочерных К.А. Дисфункция иммунной системы у пациентов с глиобластомой. Обзор литературы. Клинические наблюдения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.И. Поленова. 2023; 15(4): 200–208. [Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Mirolyubova Yu.V., Kushnirova V.S., Safarov B.I., Samochernyykh K.A. Immune system dysfunction in patients with glioblastoma. Literature review. Clinical cases. Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov. 2023; 15(4): 200–208. (in Russian)]. doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_4_200. EDN: DQANHH.
28. Pombo Antunes A.R., Scheyltjens I., Duerinckx J., Neyns B., Movahedi K., van Ginderachter J.A. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. Elife. 2020; 9: e52176. doi: 10.7554/eLife.52176.
29. Regmi M., Wang Y., Liu W., Dai Y., Liu S., Ma K., Lin G., Yang J., Liu H., Wu J., Yang C. From glioma gloom to immune bloom: unveiling novel immunotherapeutic paradigms-a review. J Exp Clin Cancer Res. 2024; 43(1): 47. doi: 10.1186/s13046-024-02973-5.
30. Friedmann-Morvinski D., Hambardzumyan D. Monocyte-neutrophil entanglement in glioblastoma. J Clin Invest. 2023; 133(1): e163451. doi: 10.1172/JCI163451.
31. Li B., Gao B., Zhu H.J., Luwor R.B., Lu J., Zhang L., Kong B. The Prognostic Value of Preoperative Inflammatory Markers for Pathological Grading of Glioma Patients. Technol Cancer Res Treat. 2024; 23: 15330338241273160. doi: 10.1177/15330338241273160.
32. Topkan E., Kucuk A., Selek U. Pretreatment Pan-Immune-Inflammation Value Efficiently Predicts Survival Outcomes in Glioblastoma Multiforme Patients Receiving Radiotherapy and Temozolomide. J Immunol Res. 2022; 1346094. doi: 10.1155/2022/1346094.
33. Wang Y., Xu C., Zhang Z. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with glioma: a meta-analysis. BMC Med. 2023; 21(1): 486. doi: 10.1186/s12916-023-03199-6.
34. Duan X., Yang B., Zhao C., Tie B., Cao L., Gao Y. Prognostic value of preoperative hematological markers in patients with glioblastoma multiforme and construction of random survival forest model. BMC Cancer. 2023; 23(1): 432. doi: 10.1186/s12885-023-10889-0.
35. Sharma G., Jain S.K., Sinha V.D. Peripheral Inflammatory Blood Markers in Diagnosis of Glioma and IDH Status. J Neurosci Rural Pract. 2021; 12(1): 88–94. doi: 10.1055/s-0040-1721166.
36. Barden A., Phillips M., Hill L.M., Fletcher E.M., Mas E., Loh P.S., French M.A., Ho K.M., Mori T.A., Corcoran T.B. Antiemetic doses of dexamethasone and their effects on immune cell populations and plasma mediators of inflammation resolution in healthy volunteers. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018; 139: 31–39. doi: 10.1016/j.plefa.2018.11.004.
37. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. J Hematol Oncol. 2018; 11(1): 125. doi: 10.1186/s13045-018-0669-2.

Поступила/Received 23.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 03.10.2025

Принята к публикации/Accepted 16.10.2025

ABOUT THE AUTHORS

Sofia S. Sklyar, MD, PhD, Senior Researcher, Neuro-Oncology Research Laboratory, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AIF-1772-2022. ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Anastasia S. Nechaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9898-5925.

Alexey Yu. Ulitin, MD, DSc, Professor, Head of Department, Institute of Medical Education – V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; Head of Neurosurgical Department No. 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Neurosurgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Marina V. Matsko, MD, DSc, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkov; Department, Saint Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): W-9626-2018. ORCID: 0000-0003-1564-0943.

Victor E. Olyushin, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Neuro-Oncology Research Laboratory, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9960-081X.

Konstantin. A. Samochernykh, MD, DSc, Professor, Director, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAS-7689-2020. Author ID (Scopus): 24280115200. ORCID: 0000-0003-0350-0249.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sofia S. Sklyar: design of the concept and planning of scientific work, data collection, interpretation of the results, drafting of the manuscript.

Anastasia S. Nechaeva: data analysis, statistical processing of the material, correction of the manuscript.

Alexey Yu. Ulitin: revision with the introduction of valuable intellectual content.

Marina V. Matsko: planning scientific work, contributing valuable intellectual content.

Victor E. Olyushin: correction of the manuscript, approval of the published version of the manuscript.

Konstantin. A. Samochernykh: making critical comments, final approval of the manuscript version.

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 Almazov National Medical Research (2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia), protocol No. 3-21 dated March 10, 2021.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скляр Софья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4679-3548. Researcher ID (WOS): AIF-1772-2022. ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Нечаева Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2935-0745. ORCID: 0000-0001-9898-5925.

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Институт медицинского образования – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7709-9500. ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Мацко Марина Витальевна, доктор медицинских наук, онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; сотрудник кафедры, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2014-2268. Researcher ID (WOS): W-9626-2018. ORCID: 0000-0003-1564-0943.

Олюшин Виктор Емельянович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9960-081X.

Самочерных Константин Александрович, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4188-9657. Researcher ID (WOS): AAS-7689-2020. Author ID (Scopus): 24280115200. ORCID: 0000-0003-0350-0249.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скляр Софья Сергеевна: разработка концепции и планирование научной работы, сбор данных, интерпретация полученных результатов, написание черновика статьи.

Нечаева Анастасия Сергеевна: анализ данных, статистическая обработка материала, корректировка статьи.

Улитин Алексей Юрьевич: пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мацко Марина Витальевна: планирование научной работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

Олюшин Виктор Емельянович: корректировка статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Самочерных Константин Александрович: внесение критических замечаний, утверждение окончательной версии статьи.

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

Финансирование

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 им. В.А. Алмазова (Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2), протокол № 3-21 от 10.03.21.

Информированное согласие

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-53-63
УДК: 616.24-006.6



Для цитирования: *Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Шуманская Д.В., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Пикин О.В., Каприн А.Д.* Переоценка значимости серологических опухоль-ассоциированных маркеров аденокарциномы легкого с учетом HE-4. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 53–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-53-63
For citation: *Sergeeva N.S., Karmakova T.A., Shumanskaya D.V., Alentov I.I., Marshutina N.V., Pikin O.V., Kaprin A.D.* Revision of the significance of serological tumor-associated markers for lung adenocarcinoma taking into account HE-4. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 53–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-53-63

ПЕРЕОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ МАРКЕРОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ HE-4

Н.С. Сергеева¹, Т.А. Кармакова¹, Д.В. Шуманская¹, И.И. Алентов¹,
Н.В. Маршутина¹, О.В. Пикин¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

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

Аннотация

Белок эпидидимиса человека 4 (HE-4), традиционно использующийся вместе с CA125 как сывороточный опухоль-ассоциированный маркер (ОМ) рака яичника, рассматривается сегодня как перспективный диагностический биомаркер при раке легкого. **Цель исследования** – сравнение диагностических характеристик HE-4 и традиционных ОМ у больных аденокарциномой легкого. **Материал и методы.** В сыворотке крови 77 больных с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого и 34 больных с незлокачественными заболеваниями легкого (НЗЛ) исследовано содержание HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125, CA15–3, SCCA и ProGRP на автоматическом анализаторе CL-1200i («Mindray», Китай). В качестве дискриминационных уровней (ДУ) использовали референсные значения маркеров (верхняя граница 95 % доверительного интервала у здоровых доноров), предоставленные производителем тест-систем. Для HE-4 использовали ДУ, зависящие от возраста. **Результаты.** В общей группе больных аденокарциномой легкого медианы уровней HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125 и CA15–3 в сыворотке крови достоверно превосходили соответствующие значения в группе больных НЗЛ, но только для HE-4 медиана превышала ДУ. Наибольшая доля случаев со значениями маркеров выше ДУ при аденокарциноме легкого наблюдалась для HE-4 (61,0 %), Cyfra 21–1 (41,6 %) и РЭА (36,4 %). Для HE-4, РЭА, Cyfra 21–1 и CA125 установлена достоверная зависимость от стадии заболевания: возрастание уровней маркеров с увеличением местной распространенности опухоли и вовлечение лимфатических узлов. Случаи повышения хотя бы одного маркера из пары HE-4 + РЭА при аденокарциноме легкого составили 71,4 %, в паре HE-4 + Cyfra 21–1 – 66,2 %, в паре РЭА и Cyfra 21–1 – 57,1 %, а в сочетании HE-4 + РЭА + Cyfra 21–1 – 75,3 % (при I стадии – 50,0 %; при II стадии – 72,7 %; при III стадии – 88,5 %; при IV стадии – 100 %). Большинство маркер-негативных случаев, в которых ни один из исследованных ОМ не был повышен, относились к I стадии (13/17, 76,5 %), 3 случая – ко II стадии (17,6 %), 1 случай – к III стадии опухолевого процесса; ни одного маркер-негативного случая не выявлено при IV стадии. **Заключение.** HE-4 обладает лучшими диагностическими характеристиками в панели из 7 исследованных ОМ. Оценка уровней трех ОМ (HE-4, РЭА и Cyfra 21–1) на старте лечения у больных аденокарциномой легкого позволяет выбрать маркеры для последующего мониторинга у большинства больных II–IV стадий и примерно у половины больных с I стадией заболевания.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома, белок эпидидимиса человека 4, HE-4, сывороточные маркеры.

REVISION OF THE SIGNIFICANCE OF SEROLOGICAL TUMOR-ASSOCIATED MARKERS FOR LUNG ADENOCARCINOMA TAKING INTO ACCOUNT HE-4

N.S. Sergeeva¹, T.A. Karmakova¹, D.V. Shumanskaya¹, I.I. Alentov¹,
N.V. Marshutina¹, O.V. Pikin¹, A.D. Kaprin^{1,2,3}

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

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

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

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia

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

Abstract

Human epididymis protein 4 (HE-4), traditionally used together with CA125 as a serum tumor-associated marker (TAM) of ovarian cancer, is now considered a promising diagnostic biomarker for lung cancer. **The aim of the study** was to compare the diagnostic characteristics of HE-4 and traditional OM in lung adenocarcinoma patients. **Material and Methods.** The serum levels of HE-4, CEA, SCCA, Cyfra 21–1, ProGRP, CA125 and CA 15–3 were analyzed in the serum of 77 patients with morphologically confirmed lung adenocarcinoma and 34 patients with non-malignant lung diseases (NLD) using a CL-1200i automatic analyzer (Mindray, China). The reference values of the markers (upper limit of 95 % confidence interval in healthy donors) were provided by manufacturer. Age-dependent cutoffs were used for HE-4. **Results.** In the general group of lung adenocarcinoma patients, the medians of HE-4, CEA, Cyfra 21–1, CA125, and CA15–3 levels significantly exceeded the corresponding values in the NLD group, but only for HE-4 the median did exceed the cutoff. The highest proportion of cases exceeding the cutoffs in the lung adenocarcinoma patients was observed for HE-4 (61.0 %), Cyfra 21–1 (41.6 %), and CEA (36.4 %). HE-4, CEA, Cyfra 21–1 and CA125 medians depended on the disease stage and increased with the raise of the local tumor spread and the extent of lymph node involvement. The incidence of elevated levels of at least one marker from the HE-4 + CEA pair in lung adenocarcinoma was 71.4 %, in the HE-4 + Cyfra 21–1 pair – 66.2 %, in the CEA and Cyfra 21–1 pair – 57.1 %, and in the HE-4 + CEA + Cyfra 21–1 combination – 75.3 % (at stage I – 50.0 %; at stage II – 72.7 %; at stage III – 88.5 %; at stage IV – 100 %). The majority of marker-negative cases, in which none of the studied TAMs was elevated, belonged to stage I of the disease (13/17, 76.5 %), three cases to stage II (17.6 %), one case to stage III; not a single marker-negative case was detected at stage IV. **Conclusion.** HE-4 has the best diagnostic characteristics in the panel of seven studied TAMs. Assessment of the levels of three TAMs, namely HE-4, CEA and Cyfra 21–1, at the start of treatment in lung adenocarcinoma patients allows for the selection of markers for subsequent monitoring in most patients with stages II–IV and in approximately half of those with stage I.

Key words: lung cancer, adenocarcinoma, human epididymal protein 4, HE-4, serum markers.

Введение

Серологические опухоль-ассоциированные маркеры (ОМ) с успехом используются в онкогинекологии и онкоурологии для уточняющей диагностики, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов. В то же время при опухолях других локализаций с этими целями они применяются значительно реже, например при новообразованиях органов желудочно-кишечного тракта, раке молочной железы, и существенно реже – при раке легкого.

Рак легкого в структуре онкологической заболеваемости в России занимает третье место (2-е – у мужчин и 10-е – у женщин). Причем доля III–IV стадий опухолевого процесса среди впервые выявленных случаев достигает 70 % [1, 2]. С целями дифференциальной диагностики и оценки

эффективности лечения при опухолях легкого в клинических исследованиях в настоящее время рекомендуется определять следующие маркеры: для немелкоклеточных вариантов рака легкого – раково-эмбриональный антиген (РЭА), фрагмент цитокератина 19 (Cyfra 21–1), антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA), гликопротеин CA125; для мелкоклеточного рака легкого – прогастрин-рилизинг пептид (ProGRP) и нейронспецифическую енолазу (NSE) [3–5]. В последнее десятилетие этот набор расширился за счет белка эпидидимиса человека 4 (human epididymis protein 4, HE-4), который традиционно используется вместе с CA125 для уточняющей диагностики и мониторинга при раке яичников [6]. В ряде работ при раке легкого исследованы ансамбли ОМ, включающие HE-4, для выбора наиболее удачной диагностической ком-

бинации [7–12]. Оценка клинической значимости HE-4 в этих исследованиях неоднозначна и зачастую противоречива. Это связано в основном с различными способами формирования обследуемых групп пациентов и существенно различающимися дискриминационными уровнями (ДУ) для HE-4, использованными при анализе [13, 14].

Цель работы – сравнительное исследование диагностических характеристик HE-4 и традиционных ОМ у больных с однородными по гистологическому типу опухолями – аденокарциномой легкого.

Материал и методы

Исследование выполнено в группе пациентов, проходивших обследование и лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2024–2025 гг. Диагноз установлен по результатам стандартных клинических и инструментальных методов, включая ПЭТ/КТ и МРТ головного мозга. Стадирование осуществлялось по системе TNM (8-е издание). В исследование включали больных в возрасте старше 18 лет, с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого (по данным гистологического исследования операционного материала или диагностической биопсии). Исключали больных с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями.

Всего критериям включения соответствовали 77 пациентов. У 72 больных диагностирован первич-

ный рак легкого, у 5 – первично-множественный метастатический рак легкого (первая злокачественная опухоль – рак почки, предстательной железы, мочевого пузыря, яичка или яичника). Все пациенты с метастатическим раком легкого закончили лечение более 5 лет назад и по первой опухоли находились в ремиссии. Это позволило не исключать их из исследования. Мужчины и женщины в обследованной группе составили 55,8 и 44,2 % соответственно. Средний возраст – $64,0 \pm 9,4$ года (40–87 лет). Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Группой сравнения послужили 34 пациента (18 женщин и 16 мужчин) с воспалительными легочными заболеваниями, узловыми или кистозными образованиями в легких, оперированные по подозрению на рак легких, у которых при морфологическом исследовании удаленных тканей не обнаружено злокачественной опухоли (табл. 2). Средний возраст больных составил $53,9 \pm 2,8$ года (25–87 лет).

Таблица 2/Table 2

Характеристика больных с незлокачественными заболеваниями легких в группе сравнения Characteristics of patients with non-malignant lung diseases in the comparison group

Диагноз/Diagnosis	Кол-во случаев/ Number of cases
Гранулематозное воспаление/ Granulomatous lung disease	5
Туберкулез/Tuberculosis	4
Пневмония/Pneumonia	3
Саркоидоз/Sarcoidosis	3
Гамартома/Hamartoma	3
Воспалительная миофибробластическая опухоль/ Inflammatory myofibroblastic tumor	2
Очаг некроза/Focal necrosis	1
Многокамерная булла/ Multiple pulmonary bullae	1
Организирующийся инфаркт легких/ Organizing pulmonary infarction	1
Аденома из слизистых желез бронхов/ Adenoma of the mucous glands of the bronchi	1
Склерозирующая пневмоцитомы/ Pulmonary sclerosing pneumocytoma	1
Шваннома/Schwann cell tumor	1
Тератома средостения/ Mediastinal teratoma	1
Бронхогенная киста/Bronchogenic cyst	1
Хронический абсцесс/Chronic abscess	1
Бронхоэктазы/Bronchiectasis	1
Мальформация/Malformation	1
Нет опухолевого роста/No tumor found	3
Всего/Total	34

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных аденокарциномой легкого по стадии заболевания (n=77)

Characteristics of patients with lung adenocarcinoma by stage of the disease (n=77)

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients
Стадия/Stage	
I	26 (33,8 %)
II	11 (14,3 %)
III	26 (33,8 %)
IV	14 (18,2 %)
Категория T/T category	
T1	28 (36,4 %)
T2	26 (33,8 %)
T3	8 (10,4 %)
T4	15 (19,5 %)
Категория N/N category	
N0	35 (45,5 %)
N1	14 (18,2 %)
N2	22 (28,6 %)
N3	6 (7,8 %)
Категория M/M category	
M0	63 (81,8 %)
M1	14 (18,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3
Дискриминационные уровни ОМ,
использованные в работе
Cutoff of TM used in the work

Маркер/ Tumor marker	Значение/ Value
РЭА/CEA	4,5 нг/мл/ng/ml
SCCA	1,8 нг/мл/ng/ml
Cyfra 21–1	3,3 нг/мл/ng/ml
ProGRP	67,42 пг/мл/pg/ml
CA125	35 Ед/мл/U/ml
CA15–3	32 Ед/мл/U/ml
HE-4:	
<40 лет/ years	60,53 пмоль/л /pmol/l
40–49 лет/years	76,33* пмоль/л/pmol/l
50–59 лет/ years	74,31 пмоль/л/pmol/l
60–69 лет/ years	83,26 пмоль/л/ pmol/l
≥ 70 лет/ years	105,69 пмоль/л/ pmol/l

Примечания: * – для данного интервала нами использовано значение 68,0 пмоль/л; таблица составлена авторами.
Notes: * – for this interval we used the value 68.0 pmol/l; created by the authors.

Образцы крови для определения уровня ОМ получали до начала специфического лечения. В сыворотке крови исследовали уровни семи ОМ: HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125, CA 15–3, ProGRP и SCCA. Содержание ОМ определяли с использованием тест-систем производства «Mindray» (Китай) на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе CL-1200i («Mindray», Китай) по инструкциям фирмы-производителя. В качестве референсных значений использовали значения ОМ, соответствующие верхней границе 95 % доверительного интервала у доноров, предоставленные производителем тест-систем (табл. 3). В связи с нелинейностью изменения предложенных производителем ДУ для HE-4 мы провели экстраполяцию значений и для возрастной группы 40–49 лет использовали величину 68,0 пмоль/л (рис. 1).
Статистические расчеты проводили с использованием встроенных статистических инструментов MS Excel и программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM, Corp.). Для характеристики распределения величин в клинических группах рассчитывали медиану, 1-й и 3-й квартили (Q1 и Q3, соответственно), сравнение групп выполняли

Таблица 4/Table 4
Уровни сывороточных опухоль-ассоциированных маркеров у больных аденокарциномой легкого
и пациентов с незлокачественными заболеваниями легких
Serum levels of tumor markers in patients with lung adenocarcinoma and patients
with non-malignant lung diseases

Характеристика/ Characteristic	Маркеры/Tumor markers						
	HE4, пмоль/л/ pmol/l	РЭА/CEA, нг/мл/ng/ml	Cyfra 21–1, нг/мл/ng/ml	CA125, Ед/мл/U/ml	CA15–3, Ед/мл/U/ml	SCCA, нг/мл/ng/ml	ProGRP, пг/мл/pg/ml
Аденокарцинома легкого/Lung adenocarcinoma (n=77)							
Вариация (min ÷ max)/ Variation (min ÷ max)	45,0 ÷ 493,7	0,36 ÷ 503,12	0,90 ÷ 137,93	1,8 ÷ 2003,2	5,8 ÷ 393,6	0,29 ÷ 8,87	17,1 ÷ 802,8
Me (Q1; Q3)	96,3 (70,7; 133,2)	2,64 (1,39; 6,97)	2,47 (1,77; 5,93)	12,2 (8,2; 28,0)	17,1 (11,4; 22,4)	0,98 (0,74; 1,28)	38,7 (28,5; 49,1)
Доля случаев с превышением ДУ/ Proportion of cases exceeding the cutoff	47 (61,0 %)	28 (36,4 %)	32 (41,6 %)	18 (23,4 %)	11 (14,3 %)	8 (10,4 %)	5 (6,5 %)
Незлокачественные заболевания легких/Non-malignant lung diseases (n=34)							
Вариация (min ÷ max)/ Variation (min ÷ max)	23,4 ÷ 172,4	0,27 ÷ 6,59	0,57 ÷ 5,58	2,0 ÷ 20,9	4,3 ÷ 24,3	0,23 ÷ 2,52	9,5 ÷ 321,7
Me (Q1; Q3)	60,9 (44,4; 84,7)	1,20 (0,80; 1,83)	1,46 (1,07; 2,06)	9,9 (5,9; 12,5)	11,2 (6,6; 16,3)	0,84 (0,62; 1,13)	32,7 (26,4; 40,2)
Доля случаев с превышением ДУ/ Proportion of cases exceeding the cutoff	7 (20,6 %)	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	0	0	2 (5,9 %)	3 (8,8 %)
Уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни)/Significance level (Mann–Whitney test)							
p	<0,00001*	<0,00001*	<0,00001*	0,013*	0,0004*	0,091	0,221

Примечания: min ÷ max – наименьшее и наибольшее значения соответственно; X – среднее арифметическое; m – стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q1 и Q3 – 1-й и 3-й квартили соответственно; * – значимые различия; таблица составлена авторами.
Notes: min ÷ max: the smallest and largest values, respectively; X: arithmetic mean; m: standard error of the mean; Me: median; Q1 and Q3: 1st and 3rd quartiles, respectively; * – differences are statistically significant; created by the authors.

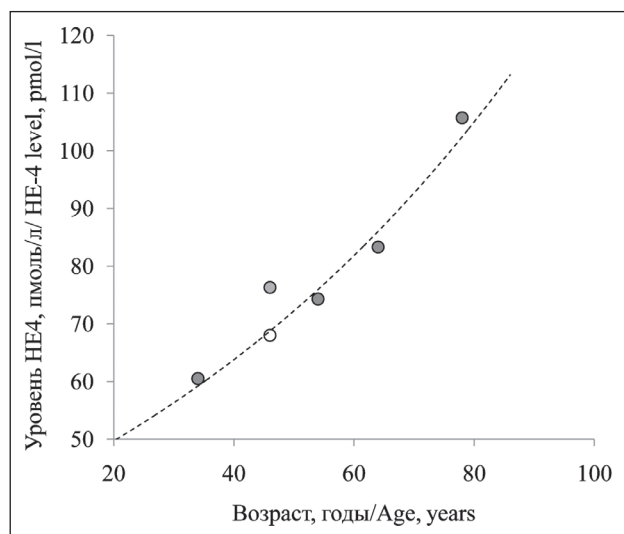


Рис. 1. Изменение дискриминационных уровней для HE-4 с возрастом у здоровых доноров по рекомендациям «Mindray» (темные символы): пунктирная кривая – результат экспоненциальной экстраполяции; светлый символ – скорректированное значение для возрастного интервала 40–49 лет. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Changes in cutoff for HE-4 with age in healthy donors according to Mindray recommendations (dark symbols). The dotted curve is the result of exponential extrapolation, the light symbol is the adjusted value for the age interval 40–49 years. Note: created by the authors

при помощи U-теста Манна–Уитни. Оценку связи между маркерами проводили с применением теста ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе больных аденокарциномой легкого медианы сывороточных уровней HE-4, как и РЭА, Cyfra 21–1, CA125 и CA15–3, т.е. классических маркеров аденокарцином, достоверно превышали соответствующие значения в группе больных с незлокачественными заболеваниями легкого (НЗЛ), а для HE-4, РЭА и Cyfra 21–1 эти различия достигали высокого уровня значимости (табл. 4). В то же время превышение медианой референсных значений наблюдалось только у

HE-4. У отдельных больных уровни ОМ в сыворотке крови существенно превышали верхнюю границу нормы, и наибольшая доля подобных случаев (эквивалентно диагностической чувствительности) наблюдалась у HE-4 (61,0 %), Cyfra 21–1 (41,6 %) и РЭА (36,4 %) (табл. 4). Отмечено, что все случаи превышения CA15–3 референсных значений были ассоциированы с повышенными значениями CA125. В группе больных с НЗЛ доля случаев, в которых полученные значения маркеров не превышали ДУ (эквивалентно диагностической специфичности), для HE-4 составила 79,4 %, для РЭА и Cyfra 21–1 – 97,1 %.

Для всех исследованных ОМ доля случаев превышения ДУ возрастала с увеличением стадии опухолевого процесса, достигая максимальных значений при IV стадии (табл. 5). Наибольшая доля случаев превышения ДУ при аденокарциноме легкого III и IV стадии имела место для HE-4 (73,1 и 85,7 % соответственно) и Cyfra 21–1 (65,4 и 78,6 % соответственно) (табл. 5). Для CA15–3 доля таких случаев составляла 50,0 %, для ProGRP и SCCA – не превышала 30 %.

Медианы значений HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125 и CA15–3 возрастали с увеличением стадии опухолевого процесса. Между I и II стадиями заболевания, а также между III и IV стадиями различия были незначимые, однако медианы сывороточных уровней данных ОМ в объединенной подгруппе случаев I–II стадии значимо отличались от медиан в подгруппах аденокарциномы легкого III или IV стадий (табл. 6). Уровни ProGRP и SCCA в крови не зависели от стадии заболевания.

Медианы значений HE-4, РЭА, Cyfra 21–1 и CA125 возрастали с увеличением местной распространенности опухоли; однако достоверные различия установлены только между подгруппами T1 и T3–4 для HE-4 ($p = 0,007$) и РЭА ($p = 0,024$). Увеличивались уровни этих ОМ в крови и с увеличением степени вовлеченности в процесс лимфатических узлов – от N0 до N3 (табл. 7). Достоверные отличия между подгруппами N0 и N2–3 выявлены для HE-4 ($p = 0,005$), РЭА ($p < 0,001$), Cyfra 21–1 ($p < 0,001$) и CA125 ($p = 0,001$). Эти данные подтверждают стадию-

Таблица 5/Table 5

Доля случаев, в которых уровень опухоль-ассоциированных маркеров превышает ДУ, у больных аденокарциномой легкого при разных стадиях заболевания

The proportion of cases in which the level of tumor-associated markers exceeds the cutoff in patients with lung adenocarcinoma at different stages of the disease

Стадия/Stage	Маркеры/Tumor markers						
	HE4	РЭА/ CEA	Cyfra 21–1	CA125	CA15–3	SCCA	ProGRP
I (n=26)	10 (38,5 %)	5 (19,2 %)	4 (15,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (7,7 %)
II (n=11)	6 (54,5 %)	3 (27,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
III (n=26)	19 (73,1 %)	11 (42,3 %)	17 (65,4 %)	9 (34,6 %)	4 (15,4 %)	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)
IV (n=14)	12 (85,7 %)	9 (64,3 %)	11 (78,6 %)	9 (64,3 %)	7 (50,0 %)	3 (21,4 %)	4 (28,6 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Медианы уровней опухоль-ассоциированных маркеров у больных аденокарциномой легкого при разных стадиях заболевания
Median levels of tumor-associated markers in patients with lung adenocarcinoma at different stages of the disease

Стадия/Stage	Маркеры/Tumor markers						
	HE4, пмоль/л/ pmol/l	РЭА/ CEA, нг/мл/ng/ml	Cyfra 21–1, нг/мл/ng/ml	CA125, Ед/мл/U/ml	CA15–3, Ед/мл/U/ml	SCCA, нг/мл/ng/ml	ProGRP, пг/мл/pg/ml
I (n=26)	73,8 (60,8; 107,1)	1,99 (1,31; 3,42)	2,02 (1,33; 2,43)	8,5 (6,7; 11,0)	16,2 (11,0; 18,2)	41,3 (31,1; 54,3)	0,96 (0,76; 1,20)
II (n=11)	74,1 (67,7; 108,1)	1,62 (1,15; 3,53)	1,85 (1,31; 2,14)	12,6 (8,1; 14,7)	12,8 (10,5; 14,0)	32,8 (25,5; 39,0)	0,93 (0,64; 1,15)
III (n=26)	111,5 (84,9; 134,8)	3,12 (2,22; 8,91)	4,11 (2,87; 7,37)	19,9 (9,0; 74,8)	20,6 (11,7; 27,5)	34,6 (28,4; 47,2)	1,01 (0,78; 1,25)
IV (n=14)	143,2 (107,6; 259,3)	5,81 (2,91; 14,75)	7,31 (4,22; 18,9)	88,8 (19,6; 259,5)	45,3 (17,2; 76,4)	36,8 (33,4; 50,8)	1,17 (0,55; 1,81)
Уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни)/Significance level (Mann–Whitney test)							
I–II стадии vs III стадия/ Stages I–II vs Stage III	0,002*	0,010*	<0,001*	<0,001*	0,014*	0,601	0,516
I–II стадии vs IV стадия/ Stages I–II vs Stage IV	0,005*	0,025*	<0,001*	<0,001*	0,002*	0,681	0,620

Примечания: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3); * – значимые различия; таблица составлена авторами.

Notes: data are presented as Me (Q1; Q3); * – differences are statistically significant; created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Медианы уровней опухоль-ассоциированных маркеров у больных аденокарциномой легкого в зависимости от местной и регионарной распространенности опухолевого процесса (в подгруппе M0, n=63)
Median levels of tumor-associated markers in patients with lung adenocarcinoma depending on local and regional tumor spread (in M0 subgroup, n=63)

Категории TNM/ TNM categories	Маркеры/Tumor markers						
	HE4, пмоль/л/ pmol/l	РЭА/ CEA, нг/мл/ng/ml	Cyfra 21–1, нг/мл/ng/ml	CA125, Ед/мл/U/ml	CA15–3, Ед/мл/U/ml	SCCA, нг/мл/ng/ml	ProGRP, пг/мл/pg/ml
Категория Т (первичная опухоль)/Category T (primary tumor)							
T1 (n=24)	72,5 (59,6; 98,8)	1,66 (1,02; 3,85)	1,96 (1,40; 2,36)	8,4 (6,4; 11,6)	15,5 (11,5; 18,3)	39,5 (29,8; 53,2)	0,84 (0,64; 1,07)
T2 (n=24)	99,1 (65,0; 126,6)	2,51 (1,78; 8,00)	2,23 (1,53; 3,37)	11,2 (8,6; 15,9)	15,1 (10,3; 19,3)	39,0 (27,8; 47,9)	1,14 (0,97; 1,32)
T3 (n=7)	113,8 (96,9; 123,5)	3,12 (2,09; 5,77)	6,30 (3,16; 7,10)	27,0 (16,7; 90,6)	20,9 (14,8; 21,9)	32,5 (26,5; 51,0)	0,90 (0,79; 1,02)
T4 (n=8)	115,7 (82,7; 159,1)	2,72 (2,12; 8,78)	5,80 (3,48; 11,77)	14,3 (8,2; 22,2)	18,4 (8,1; 29,1)	34,6 (29,0; 39,1)	0,97 (0,88; 1,04)
Категория N (регионарные лимфатические узлы)/Category N (regional lymph nodes)							
N0 (n=31)	77,9 (61,4; 105,4)	1,99 (1,34; 4,02)	2,06 (1,46; 2,47)	8,5 (6,8; 11,2)	16,0 (10,8; 18,3)	40,0 (30,1; 50,9)	0,96 (0,77; 1,21)
N1 (n=13)	90,4 (73,3; 130,7)	2,11 (1,20; 4,94)	1,99 (1,38; 6,30)	14,3 (10,3; 19,5)	13,5 (10,9; 17,1)	34,4 (31,3; 39,3)	0,93 (0,65; 1,10)
N2–3 (n=19)	113,8 (96,2; 144,3)	3,11 (1,97; 10,44)	4,05 (2,53; 7,31)	27,0 (8,7; 94,6)	20,3 (14,2; 27,0)	33,3 (24,0; 48,3)	1,05 (0,79; 1,23)

Примечания: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3); таблица составлена авторами.

Notes: data are presented as Me (Q1; Q3); created by the authors.

зависимость HE-4, РЭА, Cyfra 21–1 и CA125 при аденокарциноме легкого. Доля случаев, когда ни один из исследованных ОМ не был повышен, составила 22,1 % (17/77), причем 13 (76,5 %) таких слу-

чаев относились к I стадии заболевания, 3 (17,6 %) случая – ко II стадии, 1 (5,9 %) случай – к III стадии опухолевого процесса. Ни одного маркер-негативного случая не выявлено при IV стадии.

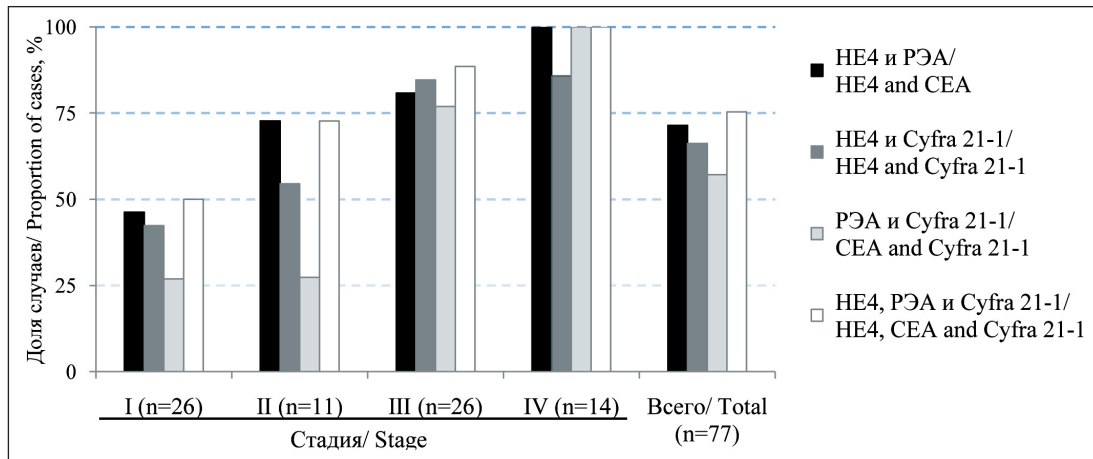


Рис. 2. Относительное количество случаев, в которых повышен уровень хотя бы одного из маркеров, входящих в сочетание.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The relative number of cases in which the level of at least one of the markers included in the combination is elevated.

Note: created by the authors

Коэффициенты ранговой корреляции между маркерами, сывороточный уровень которых наиболее часто был повышен при аденокарциноме легкого, составили: R (HE-4 vs PЭА)=0,378; R (HE-4 vs Cyfra 21-1)=0,604; R (Cyfra 21-1 vs PЭА)=0,494.

Случаи повышения хотя бы одного маркера в паре HE-4 + PЭА составили 71,4 %, в паре HE-4 + Cyfra 21-1 – 66,2 %, в паре PЭА и Cyfra 21-1 – 57,1 %, а в комбинации HE-4 + PЭА + Cyfra 21-1 – 75,3 % (рис. 2). Следует отметить, что частота встречаемости повышенных сывороточных уровней в сочетаниях ОМ увеличивалась со стадией опухолевого процесса, достигая 100 % для трех из четырех сочетаний (исключая пару HE-4 и Cyfra 21-1, маркеров с наибольшим коэффициентом корреляции). Наименьшая частота встречаемости повышенных уровней в сочетаниях ОМ наблюдалась при I стадии: она составляла 50 % для сочетания HE-4, PЭА и Cyfra 21-1, при условии считать положительным случаем повышение хотя бы одного маркера из этой тройки.

При НЗЛ сывороточный уровень HE-4, PЭА или Cyfra 21-1 в обследованной нами группе больных в целом был повышен в 8 из 34 (21,2 %) случаев: при туберкулезе (n=1), пневмонии (n=2), саркоидозе (n=1), гамартоме (n=2), мальформации сосудов (n=1) и неспецифическом воспалении (n=1), причем в большей части этих случаев (7/8) наблюдалось повышение уровня HE-4. Во всех остальных случаях (n=26) маркеры оставались в пределах нормы. Диагностическая специфичность сочетания HE-4 и PЭА составила 76,5 %, а для сочетания HE-4 и Cyfra 21-1 – 79,4 %.

Обсуждение

В работе исследованы сывороточные уровни семи ОМ (HE-4, PЭА, Cyfra 21-1, CA125, CA15-3, SCCA и ProGRP) в сыровотке крови 77 первичных больных аденокарциномой легкого и 34 пациентов с незлокачественными патологическими процес-

сами в легких. Доля случаев превышения ДУ при аденокарциноме легкого оказалась максимальной для HE-4 (61,1 %), далее, по убыванию – для Cyfra 21-1 (41,6 %) и PЭА (36,4 %). Остальные маркеры повышались существенно реже. Все маркеры проявили стадиозависимость, однако только для HE-4 и PЭА имели место случаи превышения ДУ при I и II стадиях заболевания, и наибольшее количество этих случаев было выявлено для HE-4. Таким образом, полученные результаты согласуются с выводами других авторов о том, что HE-4 и сочетания, включающие данный маркер, представляют несомненный интерес для уточняющей диагностики при раке легкого [9, 10, 14].

Обращают на себя внимание случаи повышения ProGRP при III–IV стадиях опухолевого процесса. Исходя из характеристик ProGRP [15], это косвенно может свидетельствовать о приобретении, по крайней мере, частью опухолевых клеток нейроэндокринных свойств. Повышение в ряде случаев сывороточного уровня CA125 при III–IV стадии аденокарциномы легкого может быть связано как с нарастанием опухолевой массы, так и с вовлечением плевры в опухолевый процесс. Маркер-негативные случаи аденокарциномы легкого, в которых ни один из исследованных маркеров не превосходил ДУ, преимущественно наблюдались при ранней стадии заболевания, а в целом полная маркер-негативность при данном типе опухолей легкого встречалась сравнительно редко.

За исключением HE-4, исследованные ОМ в подавляющем большинстве случаев оставались в пределах нормы у больных НЗЛ. HE-4 несколько превышал возрастную норму только в 20,6 % случаев. Это свидетельствует о сравнительно высокой специфичности этих ОМ и возможности их применения для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в легких. Ограничением этого будут являться ранние стадии аденокарциномы легкого, в которых

лабораторная диагностика, основанная на ОМ, очевидно, обладает недостаточной чувствительностью: даже в «тройке» НЕ-4 + РЭА + Cyfra 21–1 хотя бы один маркер был повышен лишь у 50 % больных с I стадией.

Авторы обзоров и метаанализов часто отмечают, что сравнение данных, представленных в статьях, затруднено вследствие гетерогенности групп пациентов и различий в использованных пороговых уровнях для ОМ [13]. В частности, в опубликованных работах для НЕ-4 крайне редко используются зависящие от возраста ДУ, в то время как эта зависимость хорошо известна и доказана рядом исследований [16, 17], а у традиционных производителей тест-систем необходимость такой оценки результатов прописана в инструкциях. В результате пороговые уровни для НЕ-4 при раке легкого в публикациях последних 10 лет варьируют в диапазоне от 23,8 до 288 пмоль/л [14, 18], что, безусловно, затрудняет сравнительный анализ полученных данных и выработку единого диагностического алгоритма.

В обследованных нами группах больные НЗЛ отличались от больных аденокарциномой легкого более молодым возрастом (в среднем $53,9,0 \pm 2,8$ и $64,0 \pm 9,4$ года соответственно), что является в определенной степени ограничением исследования. В то же время использование для НЕ-4 ДУ, зависящих от возраста, позволяет в значительной степени нивелировать возможные несоответствия и снять это ограничение.

Анализируя данные литературы, можно сделать ряд сопоставлений с результатами нашего исследования. В частности, при раке легкого большинство авторов описывают стадиозависимость НЕ-4, а также РЭА и Cyfra 21–1 [10, 12, 19–21]. При этом общая чувствительность НЕ-4 при аденокарциноме легкого, по сравнению со здоровыми лицами или пациентами с неопухолевыми заболеваниями легких, в разных публикациях колеблется в пределах от 62,2 % [22] до 89,6 % [11], что хорошо согласуется с данными, полученными в нашем исследовании, с учетом разного состава обследованных групп по стадии заболевания.

По данным ряда исследований, НЕ-4 редко повышается при доброкачественных процессах в легких [10–12, 19, 20, 23], что подтверждается и данными, представленными нами. В то же время Y. Wang et al. заключили, что НЕ-4 не дифференцирует рак легких и, в частности, пневмонию [8]. Поскольку в настоящей работе среди доброкачественных процессов в легких было только 3 случая пневмонии, в одном из которых НЕ-4 был повышен, то для окончательного суждения

необходимо дополнить эту группу наблюдений с оценкой ОМ.

Наилучшим ансамблем для аденокарциномы легкого, по нашим данным, является сочетание НЕ-4, РЭА и Cyfra 21–1, которое при этом типе опухолей легкого обеспечивает диагностическую чувствительность на уровне 75,3 %. Такая же комбинация предложена M. Li et al. [21] для немелкоклеточного рака легких в целом. В то же время следует отметить, что при ранних стадиях аденокарциномы легкого она составляет лишь 50 %, а для НЕ-4 как самостоятельного маркера – 38,9 %, что сходно с данными J. Li et al. (45,1 %), представленными в отношении НЕ-4 при раке легкого (без деления на гистологические типы) [10].

Ряд авторов, используя разные пороговые уровни для НЕ-4, показали, что он является независимым прогностическим фактором при аденокарциноме легкого [12, 24–26]. Есть данные, указывающие на возможность применения НЕ-4 для мониторинга с целью выявления рецидива заболевания [20, 27]. В то же время некоторые исследователи отмечают, что исходные уровни этого ОМ в крови коррелируют с выживаемостью больных только по данным, представленным в восточноазиатских публикациях [28]. Авторы одного из первых метаанализов, посвященных НЕ-4, также полагают, что НЕ-4 может претендовать на роль опухоль-ассоциированного маркера, главным образом, в азиатских популяциях пациентов [29]. Результаты настоящей работы, очевидно, не согласуются с этим заключением, и исследование данного вопроса является актуальным направлением наших дальнейших работ.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что в панели из семи исследованных маркеров НЕ-4 обладает наилучшими диагностическими характеристиками. Оценка на старте лечения сыровоточного уровня трех ОМ (НЕ-4, РЭА и Cyfra 21–1) позволяет у большинства больных аденокарциномой легкого II–IV стадий и примерно у половины пациентов с I стадией заболевания выбрать хотя бы один маркер, уровень которого повышен. Высокая частота случаев с исходно повышенным в крови уровнем НЕ-4 у больных аденокарциномой легкого при местнораспространенном и метастатическом опухолевом процессе является обоснованием целесообразности исследования клинической значимости НЕ-4 в мониторинге в качестве дополнительного критерия оценки эффективности лечения и доклинического предиктора развития рецидива заболевания.

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. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed.

- by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
3. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации* (одобрено Минздравом РФ). 2021. [Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical guidelines (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). 2021. (in Russian)]. [Internet]. [cited 17.09.2025]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>.
4. Muller M., Hoogendoorn R., Moritz R.J.G., van der Noort V., Lanfermeijer M., Korse C.M., van den Broek D., Ten Hoeve J.J., Baas P., van Rossum H.H., van den Heuvel M.M. Validation of a clinical blood-based decision aid to guide immunotherapy treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2021; 43(1): 115–27. doi: 10.3233/TUB-211504.
5. Chen Z., Liu X., Shang X., Qi K., Zhang S. The diagnostic value of the combination of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma-related antigen, CYFRA 21-1, neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and progastrin-releasing peptide in small cell lung cancer discrimination. *Int J Biol Markers.* 2021; 36(4): 36–44. doi: 10.1177/17246008211049446.
6. Braicu E.I., Krause C.L., Torsten U., Mecke H., Richter R., Hellmeyer L., Lanowska K., Müller B., Koch E., Boenneß-Zaloum J., Ames K., Chekerov R., Hasenbein K., Zimmermann M., Mangler M., Chen F., Tauber R., Sehoul J. HE4 as a serum biomarker for the diagnosis of pelvic masses: a prospective, multicenter study in 965 patients. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 831. doi: 10.1186/s12885-022-09887-5.
7. Du Q., Yan C., Wu S.G., Zhang W., Huang C., Yao Y., Wang L., Zhang Q., Liu Q., Guan J., Hou Y., Li Z., Soh A., Beshiri A., Wang Q., Li X., Zheng Y., Wang H. Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: A multicenter study in Chinese population. *Cancer Lett.* 2018; 420: 236–41. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.079.
8. Wang Y., Wang Z., Ding Y., Sun F., Ding X. The application value of serum HE4 in the diagnosis of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(8): 2405–407. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2405.
9. Guo L., Song B., Xiao J., Lin H., Chen J., Su X. The prognostic value of biomarkers on detecting non-small cell lung cancer in a Chinese elderly population. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 5279–86. doi: 10.2147/IJGM.S331311.
10. Li J., Li Y., Huo L., Sun R., Liu X., Gu Q., Li A., Han S., Liu H., Li Y., Zhang Y. Detection of serum HE4 levels contributes to the diagnosis of lung cancer. *Oncol Lett.* 2023; 25(6): 255. doi: 10.3892/ol.2023.13841.
11. Wu L., Chen X., Peng T., Tang E., Bai W., Chen L. Human epididymal protein 4 and its combined detection show good diagnostic value in lung cancer: A retrospective study. *Int J Biol Markers.* 2024; 39(2): 141–48. doi: 10.1177/03936155241244802.
12. Zhang T., Chu L., Tan W., Ye C., Dong H. Human epididymis protein 4, a novel potential biomarker for diagnostic and prognosis monitoring of lung cancer. *Clin Respir J.* 2024; 18(5): e13774. doi: 10.1111/crj.13774.
13. Dai C., Zheng Y., Li Y., Tian T., Wang M., Xu P., Deng Y., Hao Q., Wu Y., Zhai Z., Dai Z., Lyu J. Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 4491–500. doi: 10.2147/CMAR.S178345.
14. Zare M.E., Nasir Kansestani A., Wu X., Zhou L., Lu J., Huang J., Wang Y., Ma Y., Gao Y., Zhang J. Serum human epididymis Protein-4 outperforms conventional biomarkers in the early detection of non-small cell lung cancer. *iScience.* 2024; 27(11): 111211. doi: 10.1016/j.isci.2024.111211.
15. la Salsa A., Fanciulli G. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic biomarker of pulmonary and non-pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Endocr Res.* 2024; 49(4): 243–50. doi: 10.1080/07435800.2024.2365895.
16. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012; 33(1): 141–48. doi: 10.1007/s13277-011-0256-4.
17. Hertlein L., Stieber P., Kirschenhofer A., Krockner K., Nagel D., Lenhard M., Burges A. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(12): 2181–88. doi: 10.1515/ccbm-2012-0097.
18. He Y.P., Li L.X., Tang J.X., Yi L., Zhao Y., Zhang H.W., Wu Z.J., Lei H.K., Yu H.Q., Nian W.Q., Gan L. HE4 as a biomarker for diagnosis of lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(39): e17198. doi: 10.1097/MD.00000000000017198.
19. Choi S.I., Jang M.A., Jeon B.R., Shin H.B., Lee Y.K., Lee Y.W. Clinical usefulness of human epididymis protein 4 in lung cancer. *Ann Lab Med.* 2017; 37(6): 526–30. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.526.
20. Kumbasar U., Dikimen Z.G., Yilmaz Y., Ancin B., Dikimen E., Dogan R. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a diagnostic and follow-up biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Hematol Oncol.* 2017; 27(3): 137–42. doi: 10.4999/uhod.171830.
21. Li M., Zhang Y., Jiang L., Li Y., Li G., Zhou J., Yang C., Li X., Qu W., Chen Y., Chen Q., Wang S., Xing J., Huang H. New insights into the diagnostic characteristics and clinical application of serum biomarkers for lung cancer, and human epididymis protein 4 as a new biomarker. *Neoplasma.* 2022; 69(3): 729–40. doi: 10.4149/neo_2022_220207N144.
22. Huang W., Wu S., Lin Z., Chen P., Wu G. Evaluation of HE4 in the diagnosis and follow up of non-small cell lung cancers. *Clin Lab.* 2017; 63(3): 461–67. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160818.
23. Li M., Wang F., Wang X., Zhang C. Diagnostic value of human epididymis protein 4 in malignant pleural effusion in lung cancer. *Cancer Biomark.* 2019; 26(4): 523–28. doi: 10.3233/CBM-190840.
24. Mo D., He F. Serum Human Epididymis Secretory Protein 4 (HE4) is a Potential Prognostic Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lab.* 2018; 64(9): 1421–28. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180222.
25. Lamy P.J., Plassot C., Pujol J.L. Serum HE4: An independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0128836. doi: 10.1371/journal.pone.0128836.
26. Liu W., Yang J., Chi P.D., Zheng X., Dai S.Q., Chen H., Xu B.L., Liu W.L. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(10): 1346–53. doi: 10.5588/ijtld.13.0058.
27. Muley T., He Y., Rohy V., Wehnl B., Escherich A., Warth A., Stolp C., Schneider M.A., Meister M., Herth F.J., Dayyani F. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2019; 130: 194–200. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.017.
28. de Kock R., Borne B.V.D., Soud M.Y., Belderbos H., Stege G., de Saegher M., van Dongen-Schrover C., Genet S., Brunsveld L., Scharnhorst V., Deiman B. Circulating biomarkers for monitoring therapy response and detection of disease progression in lung cancer patients. *Cancer Treat Res Commun.* 2021; 28: 100410. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100410.
29. Zhong H., Qian Y., Fang S., Yang L., Li L., Gu W. HE4 expression in lung cancer, a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017; 470: 109–14. doi: 10.1016/j.cca.2017.05.007.

Поступила/Received 12.08.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2025

Принята к публикации/Accepted 13.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1805-8141. Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Кармакова Татьяна Анатольевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4364-6134. Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Шуманская Дарья Вячеславовна, онколог торакального хирургического отделения, младший научный сотрудник группы миастении, отдела торакоабдоминальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2663-6626. Researcher ID (WOS): GOG-8510-2022. ORCID: 0000-0002-0488-5577.

Алентов Игорь Игоревич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9992-7676. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Маршуткина Нина Викторовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8366-9485. Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры торакальной хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; руководитель отделения торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Сергеева Наталья Сергеевна: разработка концепции научной работы, обработка результатов исследования, критический анализ источников литературы, написание статьи.

Кармакова Татьяна Анатольевна: обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, написание статьи.

Шуманская Дарья Вячеславовна: сбор материала исследования, сбор и анализ данных.

Алентов Игорь Игоревич: сбор материала исследования.

Маршуткина Нина Викторовна: сбор и обработка данных, подготовка рукописи к публикации.

Пикин Олег Валентинович: сбор материала исследования, критический анализ полученных данных и их интерпретация.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания и одобрение окончательной версии.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3), протокол № 120 от 02.12.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Natalya S. Sergeeva, DSc, Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Tatyana A. Karmakova, DSc, Leading Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Daria V. Shumanskaya, MD, Oncologist, Thoracic Surgery Department, Junior Researcher, Myasthenia Group, Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GOG-8510-2022. ORCID: 0000-0002-0488-5577.

Igor I. Alentov, PhD, Senior Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Nina V. Marshutina, PhD, Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Professor, Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Russia; Head of the Department of Thoracic Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Roentgenology named after Academician of the Russian Academy of Sciences V.P. Kharchenko, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); General Director, National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalya S. Sergeeva: concept development, processing of research results, critical analysis of literature sources, writing of the manuscript.

Tatyana A. Karmakova: processing of research results, writing of the manuscript, statistical processing of data.

Daria V. Shumanskaya: collection of material for the study, collection and analysis of data.

Igor I. Alentov: collection of material for the study;

Nina V. Marshutina: data collection and processing, preparation of the manuscript for publication;

Oleg V. Pikin: collection of material for the study, critical analysis of the obtained data and their interpretation.

Andrey D. Kaprin: critical analysis of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content and approval of the final version.

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 in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (3, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia), protocol No. 120 dated December 2, 2024.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Калинин А.Ю., Пацкан И.А., Вторушин С.В., Таширева Л.А. Транскриптомные характеристики макрофагов микроокружения опухоли у пациенток с трижды негативным раком молочной железы в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-64-71
For citation: Kalinchuk A.Yu., Patskan I.A., Vtorushin S.V., Tashireva L.A. Transcriptomic characteristics of tumor-associated macrophages in the microenvironment of triple-negative breast cancer depending on PD-L1 status. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-64-71

ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАКРОФАГОВ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОК С ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ PD-L1 СТАТУСА ОПУХОЛИ

А.Ю. Калинин, И.А. Пацкан, С.В. Вторушин, Л.А. Таширева

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

Аннотация

Цель исследования – охарактеризовать транскриптомные особенности кластеров CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов в опухолевом микроокружении у пациенток с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. **Материал и методы.** В исследование включено 11 пациенток с ТНРМЖ. PD-L1 статус определяли методом иммуногистохимии. Пространственное транскриптомное профилирование выполняли с использованием платформы Visium 10x Genomics. Аннотацию CD68⁺ и CD163⁺ кластеров проводили в программе Loupe Browser 8.0.0. Дифференциальную экспрессию генов и обогащение биологических путей анализировали для CD68⁺ и CD163⁺ кластеров в группах с позитивным и негативным PD-L1 статусом. **Результаты.** В опухолях с позитивным PD-L1 статусом выявлен компенсаторный рекрутинг иммунных клеток при признаках их функционального истощения, в который вовлекаются CD68⁺ макрофаги. При негативном PD-L1 статусе микроокружение характеризовалось активным адаптивным иммунным ответом с участием CD68⁺ макрофагов как антиген-презентирующих клеток, но с выраженными элементами негативной регуляции воспаления, ассоциированной с CD163⁺ макрофагами. **Заключение.** Функциональное состояние макрофагов и клеточных компонентов микроокружения ТНРМЖ существенно различается в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. Полученные данные могут способствовать идентификации биомаркеров ответа на иммунотерапию у данной категории пациенток.

Ключевые слова: макрофаги, опухолевое микроокружение, пространственное профилирование транскриптома, PD-L1, трижды негативный рак молочной железы.

TRANSCRIPTOMIC CHARACTERISTICS OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN THE MICROENVIRONMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER DEPENDING ON PD-L1 STATUS

A.Yu. Kalinchuk, I.A. Patskan, S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva

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

Abstract

Objective: to characterize the transcriptomic features of CD68⁺ and CD163⁺ macrophage clusters within the tumor microenvironment of patients with triple-negative breast cancer (TNBC), depending on the PD-L1 status of the tumor. **Material and Methods.** Eleven patients with TNBC were included in the study. PD-L1

status was assessed by immunohistochemistry. Spatial transcriptomic profiling was performed using the Visium 10x Genomics platform. Cluster annotation for CD68⁺ and CD163⁺ cells was carried out in Loupe Browser 8.0.0. Differential gene expression and pathway enrichment analysis were performed for CD68⁺ and CD163⁺ clusters in PD-L1-positive and PD-L1-negative groups. **Results.** PD-L1-positive tumors showed compensatory recruitment of immune cells with features of functional exhaustion, in which CD68⁺ macrophages were involved. In contrast, PD-L1-negative tumors were characterized by an active adaptive immune response, with CD68⁺ macrophages functioning as antigen-presenting cells, together with evidence of negative regulation of inflammation associated with CD163⁺ macrophages. **Conclusion.** The functional state of macrophages and other cellular components of the TNBC microenvironment varies significantly with PD-L1 status. These results may contribute to the identification of biomarkers for predicting immunotherapy response in this patient group.

Key words: macrophages, tumor microenvironment, spatial transcriptomics, PD-L1, triple-negative breast cancer.

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 15–20 % всех случаев рака молочной железы и характеризуется агрессивным клиническим течением, высокой гетерогенностью и неблагоприятным прогнозом [1]. Для данной категории опухолей отсутствует экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2, что ограничивает возможности системной терапии и делает актуальным поиск новых молекулярных и иммунологических мишеней.

В последние годы значительное внимание уделяется иммунному микроокружению опухоли, в частности опухолеассоциированным макрофагам (tumor-associated macrophages, TAMs), которые могут составлять до 50 % клеточной массы инфильтрата [2]. Опухолеассоциированные макрофаги обладают выраженной пластичностью: их функциональное состояние варьирует от провоспалительного (M1-подобного) фенотипа, способствующего противоопухолевому иммунному ответу, до иммуносупрессивного (M2-подобного), ассоциированного с прогрессированием и метастазированием опухоли [3].

Одним из перспективных направлений терапии ТНРМЖ является использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, в частности PD-1/PD-L1 блокаторов. Взаимодействие лиганда PD-L1 с рецептором PD-1 подавляет функциональную активность PD-1-позитивных клеток, что проявляется в снижении секреции ими цитокинов и может индуцировать их апоптоз, в конечном счете блокируя иммунный ответ. Этот механизм позволяет PD-L1-позитивным опухолевым клеткам избегать узнавания иммунной системой [4]. При этом известно, что экспрессия PD-L1 может наблюдаться не только на опухолевых клетках, но и на клетках микроокружения, включая макрофаги, и может быть ассоциирована с прогнозом и чувствительностью к иммунотерапии [5]. Однако экспрессионные особенности TAM при ТНРМЖ в зависимости от PD-L1 статуса до настоящего времени изучены недостаточно.

Транскриптомный анализ, основанный на исследовании полного набора мРНК, экспрессируемых

в клетке, позволяет проводить количественную оценку генной экспрессии, обеспечивая детальную характеристику функционального состояния клеток. Пространственное транскриптомное профилирование представляет собой современный метод, позволяющий одновременно оценивать экспрессию генов и учитывать топографический контекст клеточных популяций в опухоли. Данный подход открывает новые возможности для анализа функционального состояния макрофагов и их вклада в иммунные механизмы ТНРМЖ.

Цель исследования – охарактеризовать транскриптомные особенности кластеров CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов в опухолевом микроокружении у пациенток с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) в зависимости от PD-L1 статуса опухоли.

Материал и методы

В исследование включено 11 пациенток (T1–4N0–2M0) с гистологически верифицированным тройным негативным раком молочной железы. Большинство пациенток (n=7, 64 %) были моложе 50 лет; 4 (36 %) – старше 50 лет. Распределение по критерию T: T1 – 4 (36 %), T2 – 2 (18 %), T3 – 2 (18 %), T4 – 3 (27 %); по критерию N: N0 – 7 (64 %), N1 – 3 (27 %), N2 – 1 (9 %) больная. Распределение по стадиям заболевания было следующим: I стадия – 4 (36 %), IIA – 2 (18 %), IIB – 1 (9 %), IIIA – 1 (9 %), IIIB – 3 (27 %) пациентки. Все образцы опухолевой ткани были получены до начала системного лечения. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (5-е издание). Все случаи представлены инвазивной карциномой неспецифического типа. По степени злокачественности опухоли преобладала II степень – 7 (64 %); III степень выявлена у 4 (36 %) больных.

Определение статуса PD-L1 выполняли методом иммуногистохимии с использованием моноклонального антитела к PD-L1 (клон SP142, Ventana, Roche). Оценку экспрессии проводили в соответствии с действующими международными рекомендациями для трижды негативного рака молочной железы. PD-L1-позитивным считался статус при наличии окрашивания не менее чем

в 1 % опухолеассоциированных иммунных клеток ($IC \geq 1$ %) в пределах опухолевой площади. В исследуемой группе PD-L1-положительный статус зарегистрирован у 5 (45 %), отрицательный – у 6 (55 %) пациентов.

Для изучения экспрессии генов в опухолевой ткани использовалась технология Visium Spatial Gene Expression (10x Genomics, США). Исследование было выполнено по методу, описанному авторами ранее [6]. Пространственное распределение транскриптомных данных визуализировалось и аннотировалось с помощью Loupe Browser 8.0.0 (10x Genomics, США).

Для идентификации макрофагов применялись маркерные гены CD68 и CD163 с использованием следующих порогов нормализованной экспрессии: CD68 ($\text{LogNorm} \geq 2$) – отбор CD68⁺(CD163⁻) спотов; CD163 ($\text{LogNorm} \geq 1,7$) – отбор CD163⁺(CD68^{+/}-) спотов. Выбранные значения соответствовали

верхней трети распределения экспрессии и позволяли выделять споты со средней и высокой экспрессией маркерных генов. Стромальные споты определялись вручную на основании морфологических характеристик опухолевой ткани, окрашенной гематоксилином и эозином. Для дальнейшего анализа отобраны: 378 CD68⁺(CD163⁻) спотов (около 2 % от общего числа), 682 CD163⁺(CD68^{+/}-) спота (около 3 % от общего числа). Все отобранные споты соответствовали клеткам микроокружения опухоли и были выявлены в образцах всех 11 пациентов, включенных в исследование (рис. 1).

Дифференциальный анализ экспрессии генов проводили отдельно для кластеров CD68⁺ и CD163⁺ у пациентов с положительным и отрицательным статусом PD-L1. Для идентификации маркерных генов применяли функцию FindAllMarkers пакета Seurat (R), используя тест Вилкоксона с коррекцией на множественные сравнения по методу

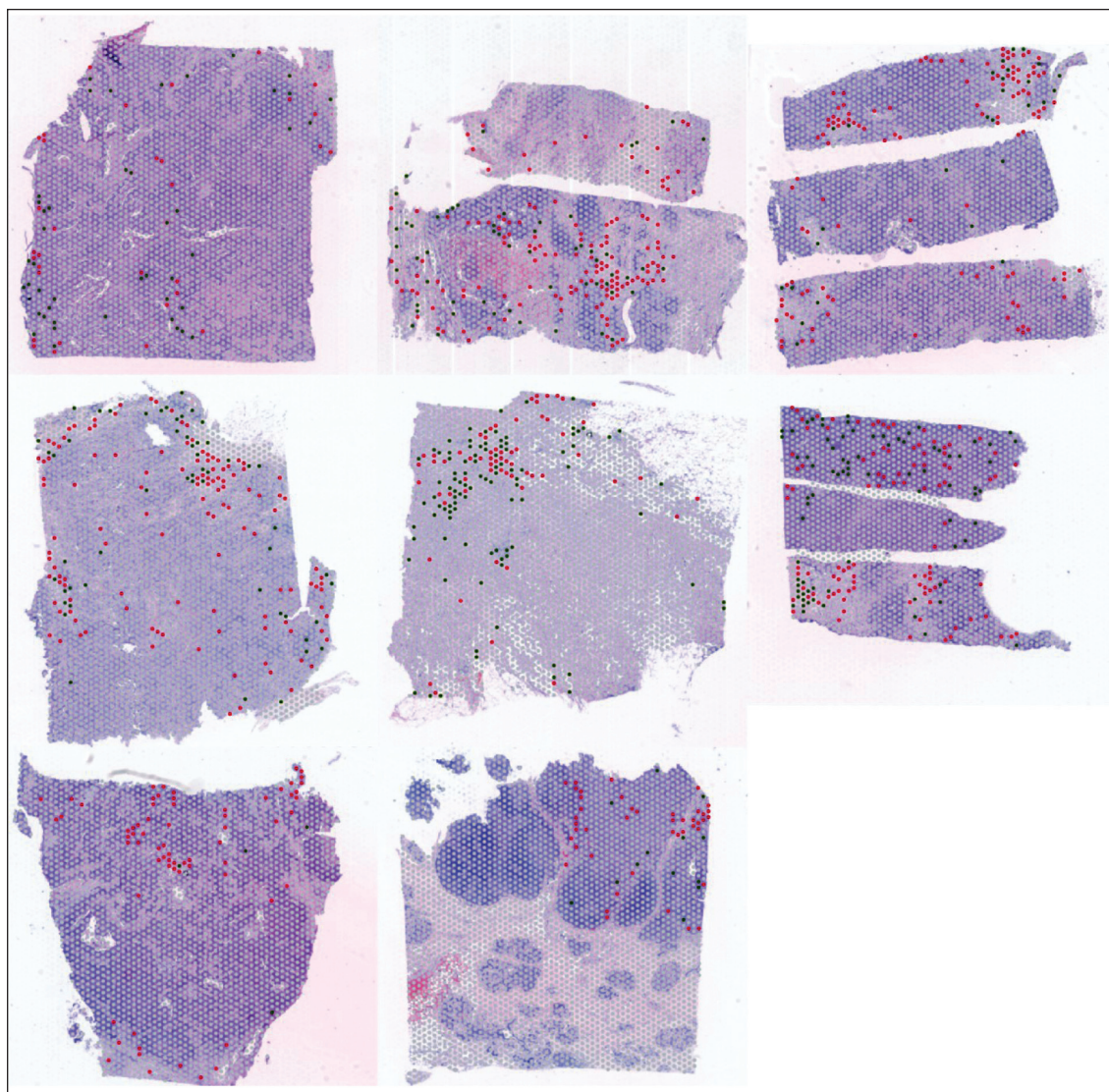


Рис. 1. Аннотация спотов в Loupe Browser (зеленые точки – стромальные CD68⁺ споты; красные точки – стромальные CD163⁺ споты). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig 1. Spot annotation in Loupe Browser: green dots represent stromal CD68⁺ spots, red dots represent stromal CD163⁺ spots.

Note: created by the authors

Бенджамини–Хохберга. Гены считались дифференциально экспрессированными при следующих критериях: $|LFC| > 0,58$ и $p_{adj} < 0,05$ (LFC – log fold change, логарифмическое изменение кратности; p_{adj} – p adjusted, скорректированное значение p).

Визуализацию результатов выполняли с использованием встроенных инструментов пакета Seurat и пакета EnhancedVolcano (v1.24.0), что позволило формировать диаграммы рассеяния и «вулкан-плоты» для наглядного отображения профилей экспрессии. Анализ функционального обогащения биологических процессов выполняли с использованием пакета clusterProfiler (v4.16.0) в среде R. Проведенное исследование функционального обогащения позволило интерпретировать результат анализа дифференциально экспрессированных генов и показать, какие биологические процессы более активны в клетках опухолевой ткани одной группы пациенток в сравнении с другой. Для анализа применялись ранжированные списки генов, полученные по результатам дифференциальной экспрессии в кластерах CD68⁺ и CD163⁺ с учетом PD-L1 статуса опухоли. Оценку проводили по терминам онтологии генов (Gene Ontology, раздел Biological Process). Статистическую значимость различий определяли на уровне $p_{adj} < 0,05$, что обеспечивало строгий контроль за множественными сравнениями.

Результаты

Для оценки экспрессионных особенностей макрофагов опухолевого микроокружения был проведен сравнительный анализ кластеров CD68⁺ и CD163⁺ у пациенток с ТНРМЖ в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. При этом определяли количество дифференциально экспрессированных генов и проводили анализ обогащения биологических процессов, связанных с иммунным ответом, воспалением и ремоделированием стромы. На рис. 2 представлены результаты дифференциального анализа экспрессии генов в кластерах CD68⁺ и CD163⁺ при сравнении пациенток с положительным и отрицательным PD-L1 статусом. В кластере CD68⁺ обнаружено 324 гена со значимыми различиями в уровне экспрессии, в кластере CD163⁺ – 437 генов.

Биологические процессы, значимо обогащенные ($p_{adj} < 0,05$) в кластерах CD68⁺ и CD163⁺ у пациенток с различным PD-L1 статусом, определялись на основе анализа дифференциально экспрессированных генов. В кластере CD68⁺ у больных с PD-L1-положительными опухолями выявлено обогащение 84 процессов, тогда как при PD-L1-негативном статусе – 83 процессов. В кластере CD163⁺ у пациенток с положительным PD-L1 статусом идентифицирован 21 обогащенный процесс, а у пациенток с отрицательным PD-L1 статусом – 163 процесса.

Для последующего углубленного анализа были отобраны процессы, связанные с иммунным ответом и привлечением иммунных клеток, активацией

и рекрутированием фибробластов, а также с механизмами неоангиогенеза (рис. 3). При детальном анализе CD68⁺ кластера у пациенток с PD-L1-положительным статусом наблюдалось обогащение процессов, связанных с миграцией и хемотаксисом лимфоцитов ($p_{adj} = 0,0233$), миелоидных клеток ($p_{adj} = 0,0254$), а также с их регуляцией ($p_{adj} = 0,0309$). У пациенток с отрицательным PD-L1 статусом в этом же кластере преимущественно обогащались процессы, связанные со сборкой молекул МНС-II ($p_{adj} = 0,0044$), антиген-презентацией ($p_{adj} = 0,0063$), активацией лимфоцитов, включая Т-клетки ($p_{adj} = 0,0272$), функционированием сигнальных путей иммунных рецепторов ($p_{adj} = 0,0284$), реализацией гуморального иммунного ответа ($p_{adj} = 0,0259$), а также регуляцией воспалительных ($p_{adj} = 0,0131$) и репаративных процессов ($p_{adj} = 0,0278$). Для этой группы также отмечалось угнетение процессов, связанных с миграцией и хемотаксисом лейкоцитов.

Анализ CD163⁺ кластера показал, что у пациенток с позитивным PD-L1 статусом были обогащены только 4 значимых с точки зрения изучения иммунологических механизмов процесса: три из них связаны с ответом на хемокины ($p_{adj} = 0,0421$; $p_{adj} = 0,0461$; $p_{adj} = 0,0461$) и один – с миграцией гранулоцитов ($p_{adj} = 0,0461$). В CD163⁺ кластере у пациенток с негативным PD-L1 статусом были обогащены процессы, ассоциированные с гуморальным иммунным ответом ($p_{adj} = 0,0001$), активацией ($p_{adj} = 0,0147$) и супрессией иммунных клеток ($p_{adj} = 0,0366$), реакцией на TGF- β ($p_{adj} = 0,0349$), TNF ($p_{adj} = 0,0365$), регуляцией ангиогенеза ($p_{adj} = 0,0365$) и пролиферацией фибробластов ($p_{adj} = 0,0378$).

Обсуждение

Использование метода пространственного профилирования транскриптома Visium 10x позволило выбрать участки стромы опухоли, содержащие макрофаги, и сравнить функциональные особенности клеток, входящих в эти участки, в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. В частности, были выявлены различия в иммунологических процессах, вовлекающих макрофаги, у пациенток с PD-L1-положительным и PD-L1-негативным ТНРМЖ.

Позитивный PD-L1 статус предполагает, что в микроокружении опухоли активно функционирует иммунная контрольная точка PD-1/PD-L1, что приводит к истощению Т-клеток и других иммунных клеток и ограничению противоопухолевого иммунного ответа [7]. На этом фоне возможно усиление привлечения иммунных клеток в опухоль для поддержания иммунного ответа. CD68⁺ макрофаги в данном механизме могут быть задействованы как клетки, секретирующие провоспалительные цитокины и хемокины, привлекающие Т-клетки и гранулоциты. При негативном PD-L1 статусе механизм PD-1/PD-L1 не активен и не ограничивает иммунный ответ против опухоли. В нашем

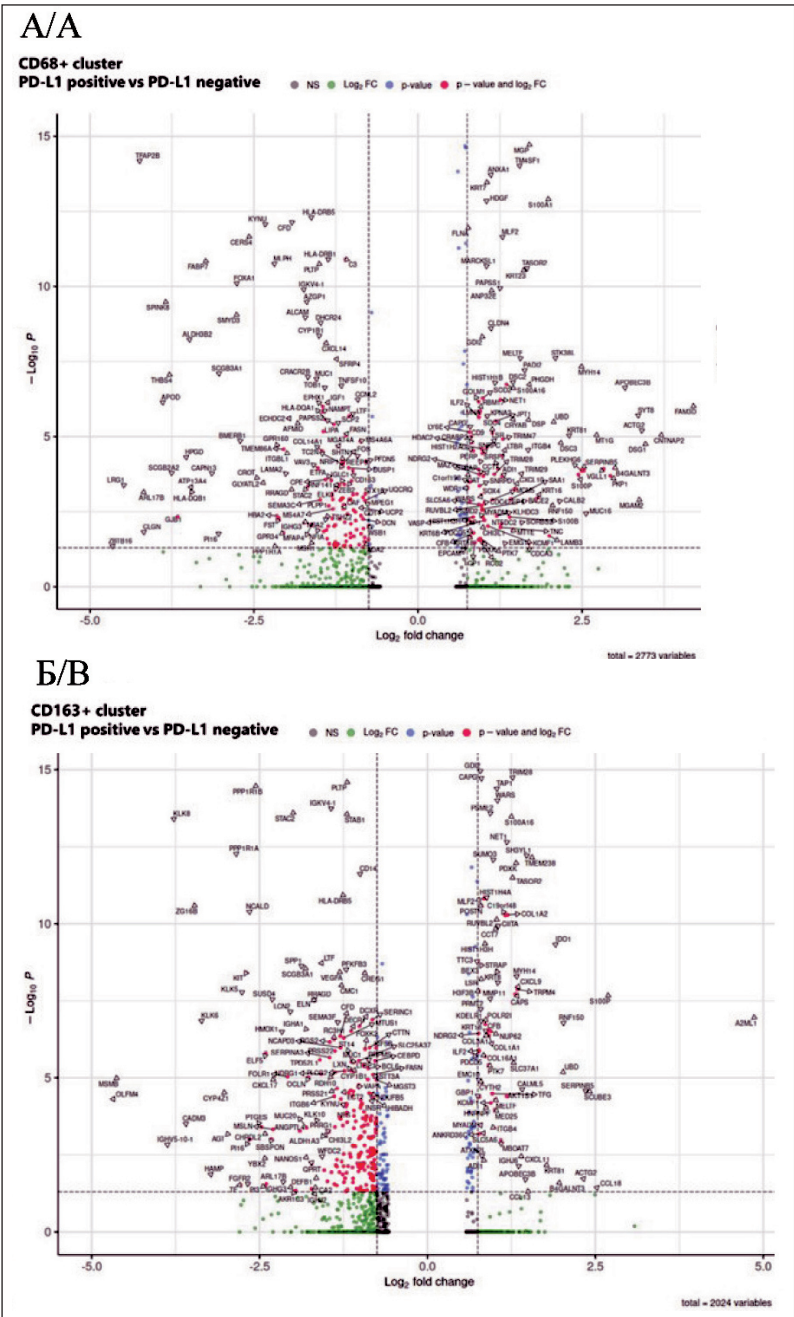


Рис. 2. Диаграмма рассеяния (volcano plot), иллюстрирующая результаты анализа дифференциальной экспрессии генов в кластере CD68⁺ клеток (А) и CD163⁺ кластере (Б) стромы опухоли у пациентов с положительным и отрицательным PD-L1 статусом.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Volcano plot illustrating the results of differential gene expression analysis in the CD68⁺ cell cluster (A) and the CD163⁺ cell cluster (B) within the tumor stroma of patients with positive and negative PD-L1 status.

Note: created by the authors

исследовании при негативном PD-L1 статусе наблюдаются процессы презентации антигенов с помощью МНС-II, активации иммунных клеток, присутствующих в опухоли, а также процессы, ограничивающие воспаление. CD68⁺ макрофаги в этих процессах могут участвовать как клетки, презентующие антигены Т-клеткам, секретирующие провоспалительные цитокины и факторы, стимулирующие ангиогенез. В исследовании J.W. Polania et al. была изучена роль антиген-презентирующих макрофагов в мышиных моделях различных опухолей. Было обнаружено, что презентация антигена опухоль-ассоциированными макрофагами переводит Т-клетки из состояния истощения предшественников в состояние терминального истощения. При этом истощение ТАМ увеличивало количество

истощенных предшественников Т-клеток в опухоли, уменьшая количество терминально истощенных Т-клеток, и усиливало чувствительность к анти-PD1 иммунотерапии [8]. Согласно нашим данным, при ТНРМЖ процесс презентации антигенов макрофагами более активен в PD-L1-негативных случаях, что указывает на то, что антиген-презентирующая функция макрофагов в данном контексте, вероятно, не приводит к эффективной активации Т-клеток, а скорее способствует их функциональному истощению, объясняя устойчивость таких опухолей к некоторым видам иммунотерапии.

Закономерности, обнаруженные нами в CD163⁺ кластере, имеют сходство с таковыми в CD68⁺ кластере. Однако, например, у PD-L1-негативных пациентов в CD163⁺ кластере не обнаруживалось

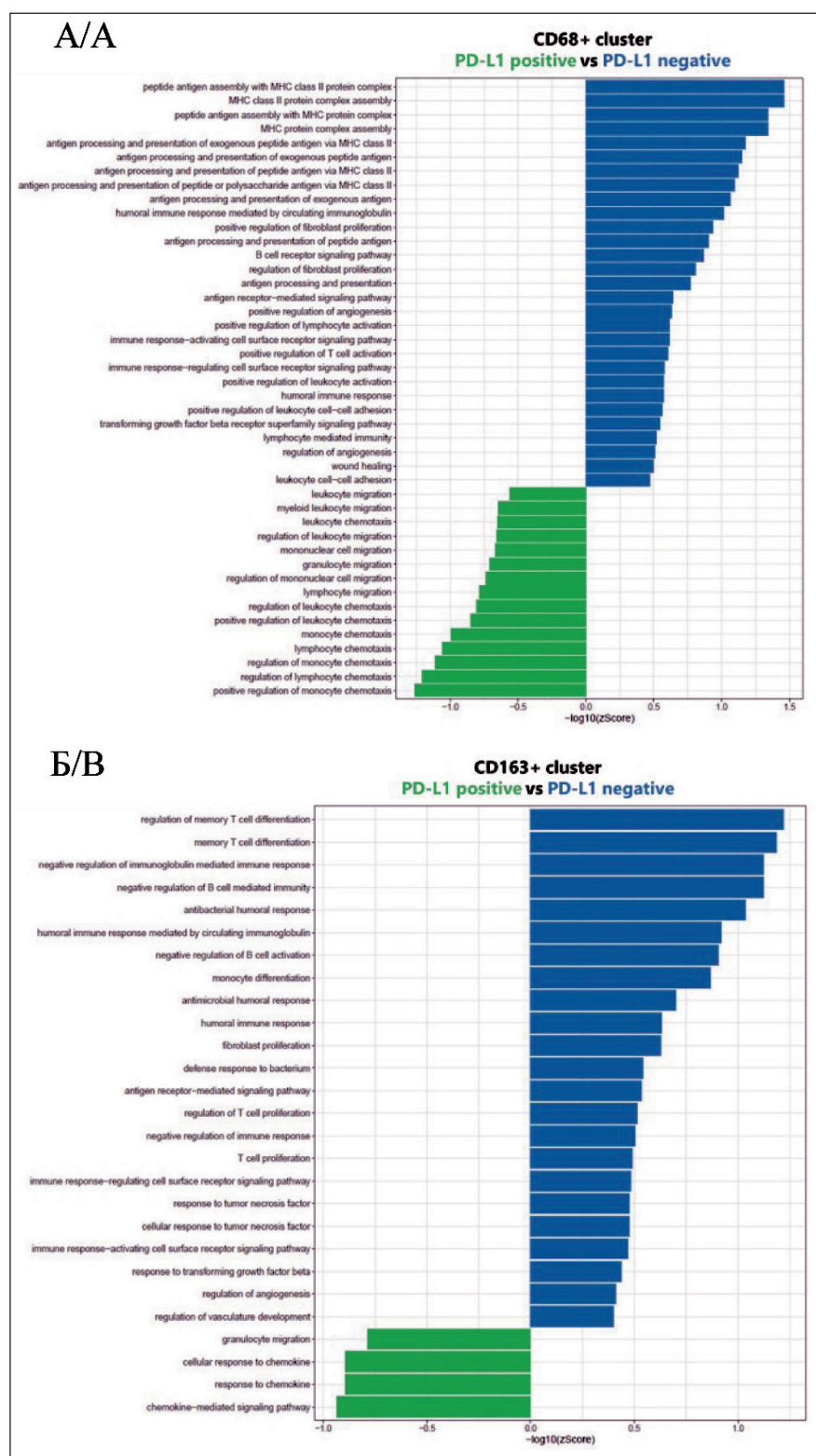


Рис. 3. Обогащенные биологические процессы в CD68⁺ кластере (А) и в CD163⁺ кластере (Б) в зависимости от PD-L1 статуса (зеленым цветом показаны процессы, обогащенные у пациенток с позитивным PD-L1 статусом, синим – у пациенток с негативным PD-L1 статусом).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Enriched biological processes in the CD68⁺ cluster (A) and the CD163⁺ cluster (B) depending on PD-L1 status. Green indicates processes enriched in patients with positive PD-L1 status, blue – in patients with negative PD-L1 status.

Note: created by the authors

активации процессов, связанных с презентацией антигенов. В то же время у PD-L1-позитивных пациенток в CD163⁺ кластере в меньшей степени были выражены процессы привлечения и хемотаксиса лейкоцитов, чем в CD68⁺ кластере. Полученные результаты согласуются с другими нашими данными – ранее мы показали, что PD-L1-позитивный ТНРМЖ демонстрирует сигнатуры клеточного

ответа на цитокины, а PD-L1-негативный – сигнатуры презентации антигена [6]. При раке легкого, согласно результатам полнотранскриптомного анализа, в областях с высокой экспрессией PD-L1 иммунные клетки микроокружения демонстрировали больше признаков, указывающих на иммуносупрессию и истощение, чем иммунные клетки в областях с низкой экспрессией PD-L1 [9].

При немелкоклеточном раке легкого обогащение микроокружения макрофагами связано с резистентностью к иммунотерапии независимо от PD-L1 статуса, повышением экспрессии генов CD27, ITGAM и CCL5 в опухолевом компартменте [10]. Кроме того, известно, что низкая эффективность иммунотерапии может объясняться внутриопухолевым накоплением PD-L1+ M2 макрофагов, у которых экспрессия PD-L1 была индуцирована через сигнальный путь IGFBP2-STAT3-PD-L1, и их существенным ингибирующим действием на пролиферацию и активацию Т-клеток [11]. Это может указывать на то, что блокада сигнальных путей макрофагов в опухоли может повысить эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1.

Таким образом, изучение транскриптома макрофагов и соседних иммунных клеток микроокружения у пациенток с позитивным и негативным PD-L1 статусом – это шаг к системному пониманию иммунного ландшафта опухоли, что является ключом к преодолению резистентности к иммунотерапии и созданию персонализированных методов лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2021; 72: 136–45. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.06.005.
2. Stavrou M., Constantinidou A. Tumor associated macrophages in breast cancer progression: implications and clinical relevance. *Front Immunol.* 2024; 15: 1441820. doi: 10.3389/fimmu.2024.1441820.
3. Pan Y., Yu Y., Wang X., Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2020; 11: 583084. doi: 10.3389/fimmu.2020.583084.
4. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10(3): 727–42.
5. Debieu V., De Caluwé A., Wang X., Piccart-Gebhart M., Tuohy V.K., Romano E., Buisseret L. Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives. *NPJ Breast Cancer.* 2023; 9(1): 7. doi: 10.1038/s41523-023-00508-3.
6. Tashireva L.A., Kalinchuk A.Y., Gerashchenko T.S., Menyailo M., Khozyainova A., Denisov E.V., Perelmuter V.M. Spatial Profile of Tumor Microenvironment in PD-L1-Negative and PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2): 1433. doi: 10.3390/ijms24021433.
7. Schütz F., Stefanovic S., Mayer L., von Au A., Domschke C., Sohn C. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017; 40(5): 294–97. doi: 10.1159/000464353.

Заключение

Применение метода пространственного транскриптоминого профилирования позволило выявить различия в функциональной активности макрофагов опухолевого микроокружения при трижды негативном раке молочной железы в зависимости от PD-L1 статуса. Для PD-L1-позитивных опухолей характерны процессы, связанные с миграцией и хемотаксисом иммунных клеток, что может отражать компенсаторное привлечение лимфоцитов и миелоидных клеток на фоне иммуносупрессии. Для PD-L1-негативных опухолей, напротив, отмечены процессы антиген-презентации, активации и регуляции иммунного ответа, а также ангиогенеза и ремоделирования стромы. Эти данные свидетельствуют о том, что PD-L1 статус не только определяет эффективность применения ингибиторов контрольных точек, но и отражает различные механизмы участия опухолеассоциированных макрофагов в формировании иммунного микроокружения. Полученные результаты могут послужить основой для поиска новых биомаркеров прогноза и разработки персонализированных подходов к иммунотерапии.

8. Waibl Polania J., Hoyt-Miggelbrink A., Tomaszewski W.H., Wachsmuth L.P., Lorrey S.J., Wilkinson D.S., Lerner E., Woroniecka K., Finlay J.B., Ayasoufi K., Fecci P.E. Antigen presentation by tumor-associated macrophages drives T cells from a progenitor exhaustion state to terminal exhaustion. *Immunity.* 2025; 58(1): 232–246.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2024.11.026.
9. Koh J., Lee D., Kim S., Song S.G., Han B., Jeong H., Kim Y.A., Keam B., Lee S.H., Kim K., Jeon Y.K., Chung D.H. Spatially Resolved Whole-Transcriptomic and Proteomic Profiling of Lung Cancer and Its Immune Microenvironment According to PD-L1 Expression. *Cancer Immunol Res.* 2024; 12(12): 1753–64. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-24-0071.
10. Larroquette M., Guegan J.P., Besse B., Cousin S., Brunet M., Le Moulec S., Le Loarer F., Rey C., Soria J.C., Barlesi F., Bessede A., Scoazec J.Y., Soubeyran L., Italiano A. Spatial transcriptomics of macrophage infiltration in non-small cell lung cancer reveals determinants of sensitivity and resistance to anti-PD1/PD-L1 antibodies. *J Immunother Cancer.* 2022; 10(5): e003890. doi: 10.1136/jitc-2021-003890.
11. Wen Z., Sun H., Zhang Z., Zheng Y., Zheng S., Bin J., Liao Y., Shi M., Zhou R., Liao W. High baseline tumor burden-associated macrophages promote an immunosuppressive microenvironment and reduce the efficacy of immune checkpoint inhibitors through the IGFBP2-STAT3-PD-L1 pathway. *Cancer Commun (Lond).* 2023; 43(5): 562–81. doi: 10.1002/cac2.12420.

Поступила/Received 01.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 13.10.2025

Принята к публикации/Accepted 14.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Пацкан Иван Андреевич, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4880-3416. Researcher ID (WOS): OJU-3352-2025. Author ID (Scopus): 59384926800. ORCID: 0009-0008-4437-6583.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Калинчук Анна Юрьевна: сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Пацкан Иван Андреевич: биоинформатическая обработка данных.

Вторушин Сергей Владимирович: планирование концепции статьи, редактирование и утверждение текста статьи.

Таширева Любовь Александровна: планирование концепции статьи, редактирование и утверждение текста статьи.

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

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке РФФ (грант 25-25-00345).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 4 от 03.03.25.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Kalinchuk, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Ivan A. Patskan, Research Assistant, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): OJU-3352-2025. Author ID (Scopus): 59384926800. ORCID: 0009-0008-4437-6583.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Liubov A. Tashireva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anna Yu. Kalinchuk: data collection and processing, manuscript writing.

Ivan A. Patskan: bioinformatics data processing.

Sergey V. Vtorushin: manuscript concept planning, editing, and manuscript approval.

Liubov A. Tashireva: manuscript concept planning, editing, and manuscript approval.

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

Funding

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant 25-25-00345).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 4 dated March 3, 2025.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-72-80
УДК: 618.1-006.6:616.428-076.5



Для цитирования: Панкова О.В., Вторушин С.В., Климова М.В., Письменный Д.С., Очиров М.О., Коломиец Л.А., Перельмутер В.М. Интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке: диагностическая точность и ограничения. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 72–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-72-80

For citation: Pankova O.V., Vtorushin S.V., Klimova M.V., Pismenny D.S., Ochirov M.O., Kolomiets L.A., Perelmutter V.M. Intraoperative cytological assessment of sentinel lymph nodes in gynecologic cancer: diagnostic accuracy and limitations. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 72–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-72-80

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ РАКЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ И ОГРАНИЧЕНИЯ

О.В. Панкова¹, С.В. Вторушин^{1,2}, М.В. Климова¹, Д.С. Письменный^{1,2},
М.О. Очиров¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

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

Аннотация

Введение. Интраоперационная оценка состояния сторожевых лимфатических узлов у пациенток с гинекологическим раком играет ключевую роль в стадировании и определении объема хирургического вмешательства. Цитологический метод как альтернатива замороженным срезам представляет интерес с точки зрения доступности и оперативности. **Цель исследования** – оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность интраоперационного цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) у пациенток с ранними стадиями рака эндометрия и шейки матки.

Материал и методы. В исследование включены 172 пациентки с I клинической стадией рака эндометрия (n=120) и шейки матки (n=52), прооперированные в условиях онкогинекологического отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ. Всем пациенткам во время операции выполнялось интраоперационное цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности СЛУ. Результаты сравнивались с данными последующего стандартного гистологического и иммуногистохимического анализа. **Результаты.** У пациенток с раком эндометрия чувствительность и специфичность интраоперационного цитологического метода составили 93,4 и 99,1 % соответственно. При раке шейки матки – 50 и 98 %. Общая диагностическая точность интраоперационного цитологического метода в исследуемой когорте составила 88 %. Основными причинами ложноотрицательных и ложноположительных результатов явились микрометастазы, эндосальпингоз и гистиоцитарная инфильтрация синусов лимфатических узлов.

Выводы. Интраоперационное цитологическое исследование СЛУ – простой, быстрый и высокоспецифичный метод диагностики макрометастазов при гинекологическом раке. Несмотря на ограниченную чувствительность в выявлении микрометастатического поражения, метод может использоваться для принятия интраоперационных решений, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Ключевые слова: интраоперационное цитологическое исследование, сторожевой лимфатический узел, рак эндометрия, рак шейки матки, диагностическая точность.

INTRAOPERATIVE CYTOLOGICAL ASSESSMENT OF SENTINEL LYMPH NODES IN GYNECOLOGIC CANCER: DIAGNOSTIC ACCURACY AND LIMITATIONS

O.V. Pankova¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Klimova¹, D.S. Pismenny^{1,2},
M.O. Ochirov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

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

Background. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes (SLNs) in patients with gynecological malignancies plays a key role in staging the disease and determining the extent of surgery. Cytological examination, is a valuable alternative to frozen section analysis due to its accessibility, efficiency, and minimal tissue requirements. **Objective:** to evaluate the sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of intraoperative cytological examination of SLNs in patients with early-stage endometrial and cervical cancers. **Material and Methods.** The study included 172 patients with clinically stage I endometrial (n=120) and cervical (n=52) cancer, who underwent surgery at the Department of Gynecological Oncology of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. All patients underwent intraoperative cytological examination of imprint smears taken from the cut surface of SLNs. The results were compared with subsequent standard histological and immunohistochemical analyses. **Results.** In patients with endometrial cancer, the sensitivity and specificity of the cytological method were 93.4 % and 99.1 %, respectively. For cervical cancer, sensitivity was 50 % and specificity was 98 %. The overall diagnostic accuracy of intraoperative cytology in the cohort was 88 %. The main causes of false-negative and false-positive results were micrometastases, endosalpingiosis, and sinus histiocytic infiltration of lymph nodes. **Conclusion.** Intraoperative cytological evaluation of SLNs is a simple, rapid, and highly specific method for detecting macrometastases in gynecological cancers. Despite its limited sensitivity in detecting micrometastases, the method may be effectively used for intraoperative decision-making, particularly in resource-limited settings.

Key words: intraoperative cytological examination, sentinel lymph node, endometrial cancer, cervical cancer, diagnostic accuracy.

Введение

Сторожевой лимфатический узел (СЛУ) представляет собой первый лимфатический коллектор, на который распространяется лимфогенный отток от первичной опухоли. Морфологическое исследование СЛУ стало стандартом стадирования злокачественных новообразований различных локализаций, включая опухоли молочной железы, кожи, головы и шеи, а также органов малого таза. При гинекологических опухолях интраоперационная оценка СЛУ позволяет уточнить объем необходимого хирургического вмешательства, избежать необоснованной лимфодиссекции и разработать персонализированную лечебную тактику. Наиболее распространенным методом интраоперационного анализа лимфатических узлов остается гистологическое исследование замороженных срезов, окрашенных по методу Diff–Quik. Однако этот подход имеет ряд ограничений, включая длительное время подготовки препаратов, возможность тканевых артефактов, потерю материала и снижение точности морфологической интерпретации. Учитывая эти ограничения, в ряде руководств данный метод не рекомендуется для рутинного применения при

интраоперационном стадировании гинекологических опухолей [1, 2]. Тем не менее исследователи подчеркивают клиническую значимость интраоперационного выявления метастазов в СЛУ, особенно при наличии факторов высокого риска прогрессирования. Своевременная диагностика позволяет избежать повторных операций [3–5]. В этой связи альтернативным подходом, получившим распространение в клинической практике, стало интраоперационное цитологическое исследование мазков-отпечатков и соскобов с поверхности лимфатических узлов. Метод отличается относительной простотой, экономической эффективностью и, как показывают данные литературы, сопоставимой с гистологией диагностической ценностью [6–7]. В настоящем исследовании предпринята попытка комплексной оценки диагностических возможностей интраоперационной цитологии сторожевых лимфатических узлов у пациенток с ранними стадиями рака эндометрия и шейки матки.

Цель исследования – оценка возможностей интраоперационного цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов у больных ранним раком эндометрия и шейки матки.

Материал и методы

В исследование включены 172 пациентки с ранними стадиями злокачественных опухолей тела матки и шейки матки, получавшие лечение в отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. В общей группе преобладали пациентки с раком эндометрия (РЭ) I клинической стадии – 120 (69,8 %) случаев. Рак шейки матки (РШМ) Ib–IIa стадии диагностирован у 52 (30,2 %) пациенток, в этой группе проводилось органосохраняющее лечение в объеме радикальной трахелэктомии. Возраст пациенток варьировал от 33 до 72 лет (средний возраст – 52,5 года).

Сторожевые лимфатические узлы определяли радионуклидным методом с использованием радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия (Сентискан). За сутки до операции больным РШМ проводилась инъекция РФЛП, отступая 5–10 мм от видимого края опухоли, остальным пациенткам инъекция выполнялась в строму шейки матки в суммарной дозе 80 MBq. Перед операцией проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновским компьютерным томографом (ОФЭКТ/КТ) для определения дооперационной локализации СЛУ в анатомических областях. Интраоперационный поиск СЛУ проводился портативным гамма-сканером. «Сторожевым» считался узел, радиоактивность которого превышает радиоактивность окружающих тканей более чем в 3 раза или составляет не менее 10 % от уровня накопления РФП в месте инъекции. Выявленные СЛУ удалялись из брюшной полости, после чего проводилось повторное измерение уровня накопления РФЛП в проекции клетчатки для того, чтобы убедиться в удалении именно СЛУ. У больных РШМ проводилась тазовая лимфаденэктомия

(ЛАЭ), в случае поражения СЛУ или при наличии опухолевых клеток по линии резекции проводилась конверсия на расширенную экстирпацию матки. При выявлении метастазов в СЛУ у больных РЭ проводится тазовая и поясничная ЛАЭ.

Во время оперативного вмешательства всем пациенткам выполнялось срочное интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов. Биоматериал доставлялся в патологоанатомическое отделение, где проводились его макроскопическое исследование и последующая пробоподготовка.

Объем и способ разреза СЛУ определяли в зависимости от размеров и конфигурации узла. При размере более 5 мм лимфатический узел рассекали на секции толщиной 2 мм. При размере ≤ 5 мм – делили пополам. При продолговатой конфигурации разрез проводили перпендикулярно длинной оси, при овальной или сферической – по экваториальной плоскости. С каждой стороны разреза изготавливалось не менее 2–4 мазков-отпечатков (рис. 1). При наличии плотных включений или участков в толще СЛУ дополнительно выполнялся соскоб с поверхности разреза.

Цитологические препараты окрашивали по ускоренному протоколу с использованием набора реагентов «Лейкодиф 200» (Чехия) в течение 15 с. Микроскопия осуществлялась на микроскопе «Zeiss Axio Scope.A1». Заключение выносилось при участии не менее двух врачей-цитологов.

Критериями метастатического поражения СЛУ считали наличие множественных комплексов опухолевых клеток, комплексов из 5–7 клеток либо дискретных опухолевых клеток числом от 2 до 5.

После завершения интраоперационного цитологического анализа ткань сторожевых лимфатических узлов фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин и направляли на



Рис. 1. Цитологическое интраоперационное исследование сторожевого лимфатического узла. Приготовление мазков-отпечатков с поверхности свежеисрезанного СЛУ. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Intraoperative cytological examination of the sentinel lymph node. Preparation of imprint smears from the cut surface of freshly excised SLN. Note: created by the authors

стандартное гистологическое и, при необходимости, на иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось на автоматизированной платформе Bond RX (Leica Biosystems) с использованием антитела к панцитокератинам AE1/AE3 (клон AE1/AE3, Leica Biosystems), с применением системы полимерной детекции Bond Polymer Refine Detection.

Результаты

У пациенток с ранним раком эндометрия ($n=120$) в большинстве случаев ($n=89$; 74,2 %) на интраоперационное цитологическое исследование направлялись два сторожевых лимфатических узла, в 10 (8,4 %) наблюдениях исследовался один лимфоузел, в 18 (15,0 %) – три, в 3 (2,5 %) – четыре лимфоузла. Всего проанализировано 254 сторожевых лимфатических узла. Метастатическое поражение лимфоузлов при экспресс-цитологическом анализе диагностировано у 15 (12,5 %) пациенток. В большинстве случаев (13 из 15; 86,6 %) метастазы обнаружены при исследовании двух СЛУ, в одном случае – при анализе одного лимфоузла и в одном – трех лимфоузлов. У 105 (87,5 %) пациенток цитологическое исследование не выявило опухолевых клеток в сторожевых лимфатических узлах.

Сопоставление с результатами планового гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования показало, что в 14 из 15 случаев (93,4 %) диагноз метастатического поражения СЛУ был подтвержден – истинно положительный результат (рис. 2). В 1 (6,6 %) случае цитологическое заключение оказалось ложноположительным: гистологическое и ИГХ исследования не выявили опухолевого поражения лимфоузла. Среди 105 наблюдений с отрицательным цитологическим заключением морфологическое исследование подтвердило отсутствие опухолевых клеток в 104 (99 %) случаях – истинно отрицательный результат. В одном (1 %)

случае зарегистрирован ложноотрицательный результат: гистологически выявлен метастаз, не обнаруженный при цитологическом исследовании. Таким образом, чувствительность интраоперационного цитологического метода при раке эндометрия составила 93,4 %, специфичность – 99,1 %.

У пациенток с ранним раком шейки матки ($n=52$) в 46 (88,5 %) случаях на исследование направлялись два СЛУ, в 6 (11,5 %) – три лимфоузла. Всего было изучено 110 лимфатических узлов. Метастатическое поражение выявлено цитологически у 2 (3,9 %) пациенток. В обоих случаях метастазы обнаружены в одном из двух исследуемых лимфоузлов. У 50 (96,1 %) больных признаков метастазов по данным экспресс-цитологии не выявлено.

По результатам планового гистологического и ИГХ анализа у одной из двух пациенток метастатическое поражение лимфоузла подтвердилось (истинно положительный результат), во втором случае диагноз был опровергнут (ложноположительный результат). Из 50 пациенток с отрицательным цитологическим заключением у 49 (98 %) оно совпало с данными морфологического исследования (истинно отрицательный результат). В 1 (2 %) наблюдении цитологический анализ не позволил выявить метастаз, который был обнаружен гистологически – ложноотрицательный результат. Чувствительность цитологического метода при раке шейки матки составила 50 %, специфичность – 98 %.

В целом, при интраоперационном цитологическом исследовании СЛУ метастазы были выявлены у 17 (9,9 %) из 172 пациенток, в то время как у 155 (90,1 %) экспресс-цитология показала отсутствие опухолевого поражения. Плановые гистологическое и ИГХ исследования подтвердили наличие метастазов в 15 (88,2 %) из 17 случаев – истинно положительный результат. В двух наблюдениях (11,8 %) диагноз не подтвердился – ложноположительный результат. В одном случае причиной

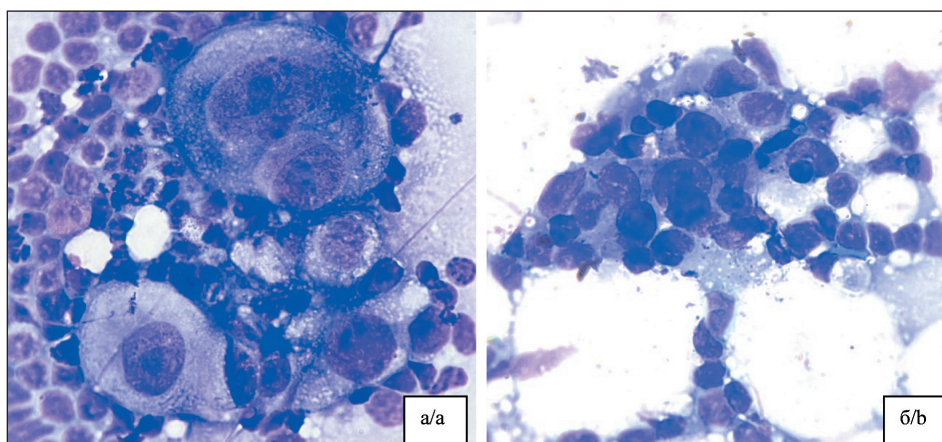


Рис. 2. Микрофото. Цитологические препараты сторожевых лимфатических узлов: а) метастазы эндометриоидной аденокарцинома; б) метастазы плоскоклеточного рака шейки матки. Окраска Лейкодиф, $\times 1000$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. Cytological specimens of sentinel lymph nodes: a) metastases of endometrioid adenocarcinoma, b) metastases of cervical squamous cell carcinoma. Leukodiff stain, $\times 1000$. Note: created by the authors

гипердиагностики стала выраженная синусоидальная гистиоцитарная реакция, ошибочно интерпретированная как опухолевая инфильтрация (рис. 3). В другом случае железистоподобные клеточные комплексы, обусловленные эндосальпингозом, при цитологическом исследовании ошибочно были расценены как метастаз (рис. 4).

Среди 155 пациенток с отрицательным цитологическим заключением в 2 (1,3 %) случаях гистологически выявлены микрометастазы – ложноположительные результаты. В одном из них метастаз был менее 5 мм и не выходил за пределы капсулы узла. Пересмотр мазков показал наличие дискретных клеток с невыраженной атипией, расцененных как гистиоциты (рис. 5). Во втором случае метастаз имел размер менее 2 мм и, вероятно, не попал в срез, с которого готовились мазки.

Таким образом, суммарные показатели диагностической эффективности метода составили: чувствительность – 88,2 %, специфичность – 98,7 %, диагностическая точность – 88 %.

Обсуждение

Интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов у пациенток с раком эндометрия и шейки матки продемонстрировало высокую специфичность метода (98,7 %) и приемлемую чувствительность (88,2 %) при общей диагностической точности 88 %. Наибольшая эффективность была достигнута в подгруппе больных раком эндометрия, где чувствительность составила 93,4 %, что сопоставимо с результатами, представленными в литературе [1, 8, 9]. При раке шейки матки чувствительность метода была существенно ниже – 50 %, что, вероятно, обусловлено малым числом метастатических случаев в данной когорте (n=2) и ограниченным объемом выборки.

Полученные результаты подтверждают данные о высокой диагностической ценности интраоперационной экспресс-цитологии для выявления макromетастазов в лимфатических узлах. При этом на точность метода существенное влияние оказывают как морфологические особенности поражения, так

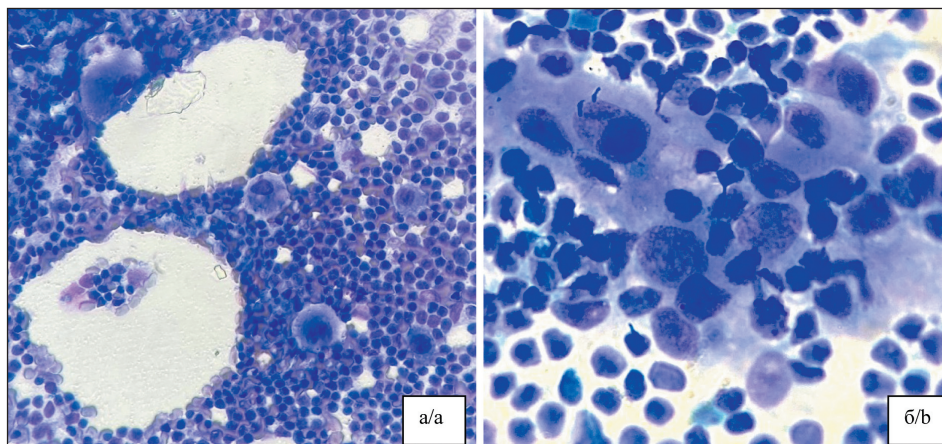


Рис. 3. Микрофото. Цитологический мазок: гистиоцитарная реакция синусов лимфоузла, ошибочно интерпретированная как метастаз рака эндометрия (ложноположительный результат). Окраска Лейкодиф: а) $\times 400$; б) $\times 1000$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. Cytological smear: sinus histiocytosis in a lymph node misdiagnosed as metastasis endometrial cancer (false-positive result). Leukodiff stain: а) $\times 400$, б) $\times 1000$. Note: created by the authors

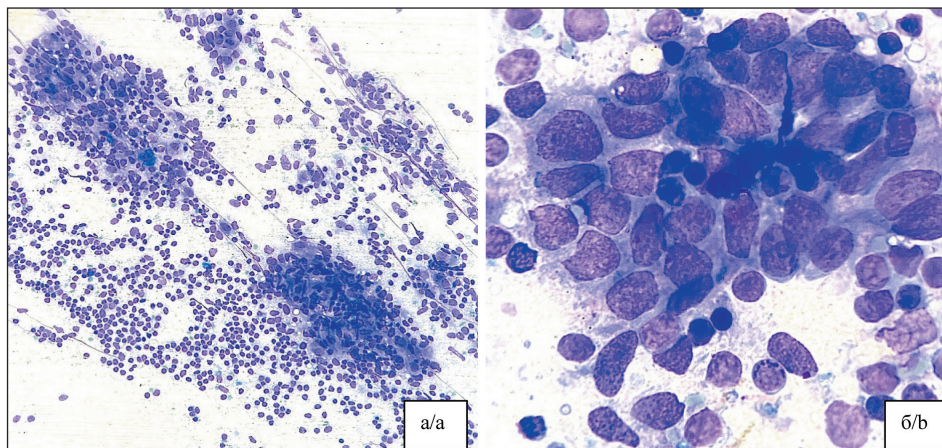


Рис. 4. Микрофото. Цитологический препарат: эндосальпингоз в лимфоузле, ошибочно расцененный как метастаз рака шейки матки (ложноположительный результат). Окраска Лейкодиф: а) $\times 100$; б) $\times 1000$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Cytological specimen: endosalpingiosis in a lymph node misdiagnosed as metastasis of cervical cancer (false-positive result). Leukodiff stain: а) $\times 100$, б) $\times 1000$. Note: created by the authors

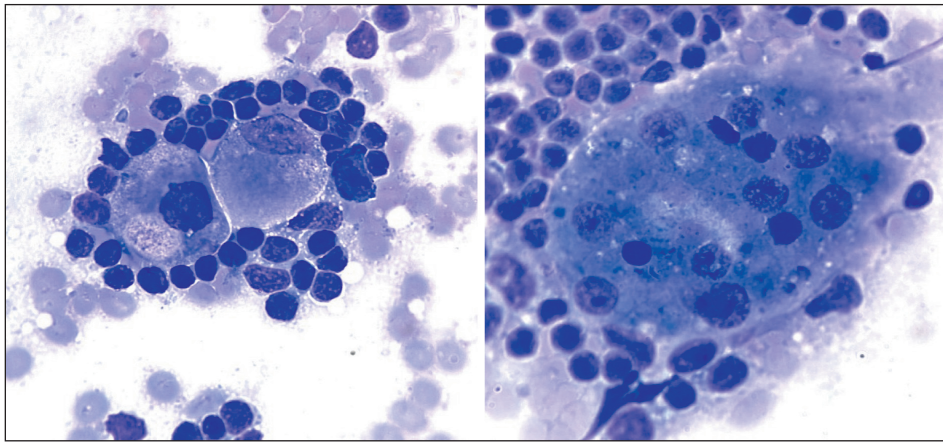


Рис. 5. Микрофото. Цитологический препарат: метастаз эндометриoidной аденокарциномы, ошибочно интерпретированный как гистиоцитарная инфильтрация (ложноотрицательный результат). Окраска Лейкодиф, $\times 1000$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Cytological specimen: metastasis of endometrioid adenocarcinoma misinterpreted as sinus histiocytosis (false-negative result). Leukodiff stain, $\times 1000$. Note: created by the authors

и организационные факторы, включая технику забора материала, качество мазков и уровень подготовки цитологов.

Наиболее частой причиной ложноотрицательных результатов явилось наличие микрометастазов, размер которых не превышал 2–5 мм. В одном из наблюдений (рак эндометрия) при гистологическом и ИГХ исследованиях был выявлен метастаз размером менее 5 мм без признаков экстракапсулярной инвазии. Повторный анализ цитологических препаратов позволил обнаружить на фоне лимфоидного фона единичные клетки с невыраженными признаками атипии, расцененные как гистиоциты (рис. 5). В другом случае (рак шейки матки) микрометастаз не был выявлен при цитологическом исследовании, вероятно, из-за того, что соответствующий участок лимфоузла не попал в зону разреза, с которой готовились мазки.

Ложноположительные заключения также обусловлены определенными диагностическими ловушками. В одном случае причиной гипердиагностики стала выраженная синусоидальная гистиоцитарная инфильтрация, ошибочно интерпретированная как опухолевое поражение (рис. 3), что ранее также отмечалось в публикациях [10–11]. В другом случае – клетки эндосальпингоза, формировавшие железистоподобные скопления, были ошибочно приняты за опухолевые (рис. 4). Эти наблюдения подчеркивают необходимость осторожной интерпретации подозрительных клеточных структур и, при возможности, дополнительного применения экспресс-иммуномаркировки. По данным ряда авторов, экспресс-цитология обладает более высокой чувствительностью по сравнению с анализом замороженных срезов – 68–98 против 56–74 % соответственно [1, 9, 12, 13]. Особенно подчеркивается ее ценность в диагностике макрометастазов, тогда как выявление микрометастатического поражения остается затруднительным

[14–16]. По данным литературы, большинство ложноотрицательных случаев интраоперационного цитологического анализа при раке молочной железы были связаны именно с микрометастазами, размер которых не позволял клеткам попасть в мазки или соскобы [6, 9, 17].

Таким образом, наши результаты подтверждают, что основным ограничением интраоперационного цитологического метода остаются невозможность достоверной дифференциации микрометастазов и макрометастазов, а также риск пропуска метастатического очага при недостаточном объеме мазков. Тем не менее высокая специфичность метода и его простота делают его ценным инструментом для оперативного принятия клинических решений, особенно в учреждениях, где нет технической возможности выполнения срочной криостатной гистологии.

Заключение

Интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при раке эндометрия и шейки матки является простым и высокоспецифичным методом диагностики метастатического поражения лимфоузлов. Наибольшая эффективность метода достигнута при выявлении макрометастазов, особенно у пациенток с ранними формами рака эндометрия, где чувствительность составила 93,4 %. Основными преимуществами цитологического подхода являются его техническая доступность, возможность выполнения в условиях ограниченных ресурсов и сокращение необходимости повторных операций у больных с высоким риском лимфогенного метастазирования. Метод особенно актуален в клиниках, не располагающих криостатным оборудованием для срочной гистологии. В то же время чувствительность метода ограничена при наличии микрометастазов, что связано как с объемом материала, так и с мор-

фологическими особенностями метастатических клеток. Кроме того, цитологическая диагностика сопряжена с риском гипердиагностики при наличии гистиоцитарных реакций и доброкачественных железистоподобных структур, таких как эндосальпингоз. Увеличение количества мазков-отпечатков, мультифокальный соскоб с поверхности СЛУ, а

также использование экспресс-иммунного окрашивания в сомнительных случаях могут повысить чувствительность и надежность метода. Несмотря на отдельные ограничения, интраоперационная цитология может рассматриваться как ценное дополнение к алгоритму хирургического стадирования гинекологических опухолей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petropoulou T, Kapoula A, Mastoraki A, Politi A, Spanidou-Karvouni E, Psychogios I, Vassiliou I, Arkadopoulos N. Imprint cytology versus frozen section analysis for intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017; 9: 325–30. doi: 10.2147/BCTT.S130987.
2. Gao Y, Monaco S.E., Katz R.L., Zhang Y.H. Introduction of the WHO reporting system for lymph node cytopathology. *J Clin Transl Pathol*. 2024; 4(1): 36–43. doi: 10.14218/JCTP.2023.00044.
3. Hashmi A.A., Naz S., Ahmed O., Yaqeen S.R., Afzal A., Asghar I.A., Irfan M., Faridi N. Diagnostic accuracy of intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of axillary sentinel lymph node metastasis of breast cancer: comparison with intraoperative frozen section evaluation. *Cureus*. 2021; 13(1): e12960. doi: 10.7759/cureus.12960.
4. Abe M., Yamada T., Nakano A. Prospective comparison of intraoperative touch imprint cytology and frozen section histology on axillary sentinel lymph nodes in early breast cancer patients. *Acta Cytol*. 2020; 64: 492–97. doi: 10.1159/000508016.
5. Guo Y., Sun L., Chen X., Wen Q., Shao Z., Tang X., Shi X., Wang J., Zhang Y., Zhu T. A multicenter noninferior randomized controlled study of sentinel lymph node biopsy alone versus sentinel lymph node biopsy plus lymphadenectomy for patients with stage I endometrial cancer, INSEC trial concept. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 1184. doi: 10.1186/s12885-023-11226-1.
6. Clarke D., Leung E., Chachlani N., Rowlands D., Simon J., Hero I., England D. Intraoperative assessment of sentinel node using imprint cytology. *World J Surg*. 2010; 34(1): 55–61. doi: 10.1007/s00268-009-0301-2.
7. Abad-Licham M., Astigueta J., De Las Casas L., Gonzales-Saravia J., Ortiz C., Vásquez O., Bardales R.H. Intraoperative cytology when cryostat is not available. A 7-year experience in a Peruvian cancer center. *Diagn Cytopathol*. 2023; 51(2): 45–53. doi: 10.1002/dc.25062.
8. Layfield D., Agrawal A., Roche H., Cutress R. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2011; 98(1): 4–17. doi: 10.1002/bjs.7229.
9. Ahuja S., Yadav P., Fattahi-Darghlou M., Zaheer S. Comparison of Intraoperative Imprint Cytology versus Frozen Section for Sentinel Lymph Node Evaluation in Breast Cancer. A study along with Systematic Review and Meta-analysis of literature. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024; 25(4): 1113–19. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.4.1113.
10. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Мельникова В.Ю., Ермолаева А.Г., Глухова Ю.К. Срочное интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8(3): 169–74. [Volchenko N.N., Borisova O.V., Melnikova V.Yu., Ermolaeva A.G., Glukhova Yu.K. Urgent intraoperative cytological examination of sentinel lymph nodes in early breast cancer. *Oncology. Journal named after P.A. Hertzen*. 2019; 8(3): 169–74. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20198031169. EDN: NZWTCX.
11. Старкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Славнова Е.Н., Глухова Ю.К., Суркова В.С., Леонтьев А.В. Срочное цитологическое исследование при диагностике сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы. *Новости клинической цитологии*. 2019; 23(3): 15–21. [Starkova M.V., Zikiryakhodzaev A.D., Grushina T.I., Slavnova E.N., Glukhova Yu.K., Surkova V.S., Leontiev A.V. Urgent cytological examination in sentinel lymph node diagnostics in breast cancer patients. *News of Clinical Cytology*. 2019; 23(3): 15–21. (in Russian)]. doi: 10.24411/1562-4943-2019-10302. EDN: TUNDYB.
12. Tew K., Irwig L., Matthews A., Crowe P., Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg*. 2005; 92(9): 1068–80. doi: 10.1002/bjs.5139.
13. Yang Q.Q., Hu Y.G., Hu C.H., Han Y.T., Shen H.Y. The diagnostic accuracy of touch imprint cytology for sentinel lymph node metastases of breast cancer: an up-to-date meta-analysis of 4,073 patients. *Open Med (Wars)*. 2023; 18(1): 20230827. doi: 10.1515/med-2023-0827.
14. Touhami O., Trinh X.B., Gregoire J., Sebastianelli A., Renaud M.C., Grondin K., Plante M. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(1): 41–45. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.008.
15. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J., Cantrell L., Schuler K., Hanna R.K., Method M., Ade M., Ivanova A., Boggess J.F. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 384–92. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
16. Chong Y., Park G., Cha H.J., Kim H.J., Kang C.S., Abdul-Ghaffar J., Lee S.S. A stepwise approach to fine needle aspiration cytology of lymph nodes. *J Pathol Transl Med*. 2023; 57(4): 196–207. doi: 10.4132/jptm.2023.06.12.
17. Cui Q., Dai L., Li J., Xue J. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 112. doi: 10.1186/s12957-020-01890-z.

Поступила/Received 02.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 17.09.2025

Принята к публикации/Accepted 14.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панкова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3355-7118. Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Климова Марина Викторовна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3140-4764.

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Очиров Максим Олегович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5901-2291. Researcher ID (WOS): K-1722-2017. Author ID (Scopus): 57204634789. ORCID: 0000-0001-6628-2918.

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Панкова Ольга Владимировна: разработка концепции исследования, сбор материала, написание текста статьи.

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

Климова Марина Викторовна: сбор материала и обработка результатов исследования.

Письменный Дмитрий Сергеевич: обзор литературы, статистическая обработка, написание текста статьи.

Очиров Максим Олегович: сбор материал и обработка результатов исследования.

Коломиец Лариса Александровна: научное редактирование.

Перельмутер Владимир Михайлович: 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

Данное исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Коломиец Л.А. (доктор медицинских наук, профессор) и Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 16 от 12.12.16.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Pankova, DSc, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Marina V. Klimova, MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3140-4764.

Dmitry S. Pismenny, MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Maksim O. Ochirov, MD, PhD, Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1722-2017. Author ID (Scopus): 57204634789. ORCID: 0000-0001-6628-2918.

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

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga V. Pankova: conceptualization of the study, material collection, manuscript writing.

Sergey V. Vtorushin: conceptualization of the study, interpretation of study results, critical revision with significant intellectual input.

Marina V. Klimova: data acquisition and analysis of study results.

Dmitry S. Pismenny: literature review, statistical analysis, manuscript writing.

Maksim O. Ochirov: data acquisition and analysis of study results.

Larisa A. Kolomiets: scientific editing.

Vladimir M. Perelmuter: scientific editing.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 16 dated December 12, 2016.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Регентова О.С., Рогова Т.С., Антоненко Ф.Ф., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И., Сидибее Н., Полушкин П.В., Шевцов А.И., Ближниченко М.А. Нетипичный характер прогрессирования НЗ К27М-мутантных диффузных срединных глиом после биопсии опухоли: серия клинических случаев. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 81–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-81-95

For citation: Regentova O.S., Rogova T.S., Antonenko F.F., Parkhomenko R.A., Zelinskaya N.I., Sidibe N., Polushkin P.V., Shevtsov A.I., Bliznichenko M.A. Uncommon pattern of H3 K27M-mutant diffuse midline glioma progression in children after open tumor biopsy: clinical cases. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 81–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-81-95

НЕТИПИЧНЫЙ ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЗ К27М-МУТАНТНЫХ ДИФУЗНЫХ СРЕДИННЫХ ГЛИОМ ПОСЛЕ БИОПСИИ ОПУХОЛИ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

О.С. Регентова¹, Т.С. Рогова¹, Ф.Ф. Антоненко¹, Р.А. Пархоменко^{1,2},
Н.И. Зелинская¹, Н. Сидибее¹, П.В. Полушкин¹, А.И. Шевцов¹,
М.А. Ближниченко¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
Россия, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Актуальность. Отсутствие прогресса в лечении диффузных срединных глиом (ДСГ) привело к более частому проведению их биопсий с молекулярно-генетическим исследованием ткани опухоли для поиска новых терапевтических возможностей. Тем не менее последствия таких вмешательств пока изучены недостаточно. **Цель исследования** – продемонстрировать нетипичный характер прогрессирования ДСГ ствола головного мозга у детей после открытой биопсии. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 138 пациентов, пролеченных по поводу ДСГ в период с 2020 по 2024 г. Из данной когорты 38 пациентам с диффузной глиомой Варолиева моста выполнена открытая биопсия с резекцией экзофитного компонента или опорожнением кисты. По демографическим показателям (пол, возраст) эти 38 больных существенно не отличались от остальной части когорты. Биопсийный материал подвергался гистологическому и молекулярно-генетическому исследованию. Всем 138 пациентам выполняли лучевую терапию области опухоли, по показаниям – химиотерапию. Последующее динамическое наблюдение основывалось на оценке неврологического статуса и на данных МРТ ЦНС с применением контрастного усиления. **Результаты.** У 19 пациентов (50 % от 38 прошедших биопсию) по данным иммуногистохимического анализа послеоперационного материала была выявлена мутация K27M в гене H3F3A. У 6 (15 %) пациентов из 38 МРТ в сроки от 2 до 5 мес (медиана – 4,5 мес) после окончания лучевой терапии выявлено нехарактерное прогрессирование ДСГ в виде метастазирования по желудочковой системе головного мозга. У остальных пациентов когорты исследования, не проходивших процедуру биопсии, подобный характер прогрессирования не наблюдался ($p < 0,002$): у них, как правило, отмечался продолженный рост опухоли ($n=96$), у 4 больных диагностировано лептоменингеальное метастазирование по спинному мозгу. **Заключение.** Нами выявлены случаи нетипичного прогрессирования ДСГ в виде метастазирования по желудочковой системе у детей после открытой биопсии опухоли. Есть основания полагать, что биопсия могла способствовать диссеминации ДСГ по ликворным пространствам. Необходим поиск альтернативных методов оценки молекулярно-генетических характеристик ДСГ.

Ключевые слова: диффузная срединная глиома, биопсия, лучевая терапия, нетипичный характер метастазирования, нейроонкология, детская онкология, гистологическое исследование.

UNCOMMON PATTERN OF H3 K27M-MUTANT DIFFUSE MIDLINE GLIOMA PROGRESSION IN CHILDREN AFTER OPEN TUMOR BIOPSY: CLINICAL CASES

O.S. Regentova¹, T.S. Rogova¹, F.F. Antonenko¹, R.A. Parkhomenko^{1,2},
N.I. Zelinskaya¹, N. Sidibe¹, P.V. Polushkin¹, A.I. Shevtsov¹, M.A. Bliznichenko¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia
86, Profsoyuznaya St., Russia, 117997, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Background. The lack of progress in the treatment of diffuse midline gliomas (DMG) has led to the increased use of biopsies with molecular genetic testing of tumor tissue to search for new therapeutic options. However, the consequences of frequent biopsies are not fully established. **Aim of the study:** to demonstrate an atypical progression of brainstem DMG in children after open biopsy. **Material and Methods.** A retrospective analysis of data from 138 patients treated for DMG between 2020 and 2024 was performed. Of the 138 patients included in this analysis, 38 patients with diffuse pontine glioma underwent open biopsy with exophytic component resection or cyst evacuation. In terms of the age and gender distribution, these 38 patients did not differ statistically from the rest of the patients. Biopsy samples were subjected to histological and molecular genetic examination. All 138 patients received radiotherapy to the tumor and chemotherapy, if indicated. Follow-up was based on the assessment of neurological status and contrast-enhanced MRI of the central nervous system. **Results.** Immunohistochemical analysis of surgical specimens revealed *K27M* mutation in the *H3F3A* gene in 19 patients (50 % of 38 who underwent biopsy). Atypical progression of DMG manifested as metastasis along the brain's ventricular system was found in 6 out of 38 (15 %) patients within 2 to 5 months (median 4.5 months) after radiation therapy. In the remaining patients of the study cohort, who did not undergo a biopsy, a similar pattern of progression was not observed ($p < 0.002$): they, as a rule, had continued tumor growth (96 patients); leptomeningeal metastasis along the spinal cord was diagnosed in 4 patients. **Conclusion.** Thus, we identified cases of atypical progression of DMG manifested as metastasis along the ventricular system in children after open tumor biopsy. There is reason to believe that biopsy could contribute to the dissemination of DMG throughout the liquor spaces. It is necessary to search for alternative methods for assessing the molecular genetic characteristics of DMGs.

Key words: diffuse midline glioma, biopsy, radiation therapy, uncommon pattern of metastasis, neuro-oncology, pediatric oncology, histological processing.

Введение

В структуре детской онкологической заболеваемости опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают второе место, составляя 16 % [1]; из них примерно каждое пятое новообразование – диффузная срединная глиома (ДСГ). Чаше всего ДСГ страдают дети от 3 до 10 лет (средний возраст – 6,5 года), причем мальчики и девочки с одинаковой частотой [2]. Стоит отметить, что около 85 % ДСГ классифицируются как глиомы высокой степени злокачественности [2] и, несмотря на комплексные подходы к лечению, характеризуются крайне неблагоприятным течением: 1-годовая выживаемость не превышает 36 %, 2 года проживают около 13 % детей, в связи с чем ДСГ являются основной причиной смертности детей с новообразованиями ЦНС, заставляя специалистов в области нейроонкологии искать новые диагностические и терапевтические подходы.

Диффузные срединные глиомы, как правило, являются опухолями высокой степени злокачественности; чаще всего прогрессирование болезни

характеризуется продолженным ростом опухоли, который определяется при МР-исследовании в сроки от 4 до 9 мес после лечения [3], однако, несмотря на характерное локальное распространение опухолевого процесса, нередко заболевание может метастазировать по нервной системе. Частота лептоменингеального метастазирования ДСГ, по данным некоторых авторов, может достигать 40–50 % [3, 4].

Из-за близости к объему опухоли жизненно важных структур ЦНС хирургическое лечение зачастую является невыполнимым. Единственным возможным способом попытаться увеличить общую выживаемость или хотя бы улучшить качество жизни пациентов с ДСГ является лучевая терапия (ЛТ), которая проводится в режиме классического фракционирования (РОД 1, 8–2 Гр 1 раз в день) или, в случае выраженного неврологического дефицита, в режиме гиперфракционирования (РОД по 1,1–1,2 Гр 2 раза в день) до СОД 54–60 Гр на ограниченные объемы в головном мозге и до 50 Гр локально на область опухоли спинного мозга [4].

Что касается лекарственного лечения, то проведено много исследований с применением различных химиопрепаратов, но ни один из них не показал эффективность в лечении ДСГ. Например, в работе V. Bernier-Chastagner et al. [5] 32 пациента с ДСГ получили химиолучевую терапию, включавшую 6-недельный курс топотекана, вводимого за час до облучения, однако медиана выживаемости составила 8,3 мес, что не отличается от выживаемости при ЛТ, проводимой в самостоятельном режиме. F.E. El-Khouly et al. [6] использовали комбинацию препаратов (бевацизумаб, иринотекан и эрлотиниб) на фоне ЛТ и также пришли к выводу, что параллельная лекарственная терапия не улучшает результаты (медиана выживаемости 13,3 мес). Ряд исследователей [7–10] изучили результаты ЛТ на фоне радиомодификации препаратом Темозоломид, успешно применяемым в лечении глиом высокой степени злокачественности других локализаций, но показатели выживаемости не продемонстрировали значимых различий в сравнении с ЛТ без радиомодификации.

За последние 30 лет на первое место в диагностике ДСГ вышли неинвазивные методы исследований ввиду их относительной безопасности. «Золотым стандартом» диагностики является МРТ в нативном режиме и с контрастным усилением, на основании которой может быть выставлен окончательный клинический диагноз. Однако отсутствие прогресса в лечении ДСГ вызвало нарастание интереса к проведению стереотаксической биопсии (СТБ) образований [4] с последующим изучением биопсийного материала с целью поиска новых терапевтических возможностей. В современной нейроонкологии значимость молекулярно-генетических исследований неуклонно повышается, и с каждым днем все больше пациентов проходят через процедуру СТБ. С.С. Озеров и соавт. [11] проанализировали данные мировой литературы, в том числе [12–15], и выяснили, что уровень осложнений при СТБ ДСГ с учетом модернизации оборудования и совершенствования техники выполнения нейрохирургических вмешательств в настоящее время составляет до 5 %, а летальность снизилась практически до нуля (0,6 %). По мнению большинства исследователей, биопсия ДСГ показана, прежде всего, в тех случаях, когда планируется участие больного в клиническом испытании таргетной терапии или иммунотерапии [6, 16–19]. Отдельные ограниченные по масштабу работы показали удовлетворительную переносимость этих методов лечения, а также длительную выживаемость некоторых больных [20–22]. Z. Wang et al. [23] проанализировали ряд работ и пришли к выводу, что в 9–23 % случаев ДСГ встречаются транквирующие мутации в гене, кодирующем протеинфосфатазу 1D (PPM1D); ингибирование PPM1D сенсibilizировало PPM1D-мутантные клетки ДСГ к воздействию ингибиторами PARP (PARPi), в

связи с чем препарат олапариб, который относится к PARPi, является многообещающей терапевтической опцией в лечении PPM1D-мутантных ДСГ, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности препарата. По мнению ряда исследователей [24–26], перспективным направлением было выявление изменений в сигнальном пути RTK-RAS-PI3K. Например, G. Wu et al. [25] выяснили, что изменения в гене *PDGFRA* характерны для более чем 20 % ДСГ, однако клинические испытания таких RTK-ингибиторов, как дасатиниб, авапритиниб, сунитиниб и др., не принесли клинически значимых результатов. Еще одной уязвимостью клеток ДСГ, по данным K. Schramm et al. [3], является ген *FGFR*. Фармакологическое ингибирование передачи сигналов рецептора FGFR с помощью препарата понатиниб привело к выраженной опухолеспецифической антипролиферативной и апоптотической активности в культуре клеток ДСГ *in vitro*; планируется проведение дальнейших этапов исследования препарата в лечении пациентов с FGFR-мутантными ДСГ.

Согласно вышеперечисленным фактам, представляется очевидным, что дальнейшее изучение роли таргетной терапии и иммунотерапии в лечении ДСГ невозможно без детального изучения морфологии этих опухолей у пациентов. В то же время следует признать, что не всем больным с ДСГ возможно проведение биопсии, кроме того, отдаленные последствия таких вмешательств пока изучены недостаточно.

При анализе МРТ-изображений в катамнезе после биопсии с последующей ЛТ у части больных мы заметили нетипичный характер прогрессирования заболевания, не выявляемый у пациентов, которым биопсия не проводилась.

Цель исследования – продемонстрировать нетипичный характер прогрессирования опухолей ствола головного мозга у детей после биопсии.

Материал и методы

Мы провели ретроспективный анализ данных 138 пациентов, пролеченных по поводу ДСГ в отделении лучевой терапии детей с койками онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России в период с 2020 по 2024 г. Средний возраст на момент постановки диагноза – 10,5 года. Значимых различий пациентов по полу в выборке не наблюдалось (46 % пациентов составили мальчики, 54 % – девочки). Из данной группы 38 пациентам с диффузной глиомой Варолиева моста в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко выполнена открытая биопсия с резекцией экзофитного компонента или опорожнением кисты. У 19 пациентов (50 % от 38 прошедших биопсию) по данным иммуногистохимического анализа послеоперационного материала выявлена мутация *K27M* в гене *H3F3A*. Никому из

пациентов, прошедших биопсию, вентрикулоперитонеальный шунт (ВПШ) до возникновения прогрессирования не был установлен. Всем пациентам выполнена МРТ головного мозга в режимах T1 без контрастирования, T2, T2 FLAIR и T1 с контрастированием на томографе мощностью не менее 1,5 Тл перед курсом ЛТ; в ходе динамического наблюдения МРТ головного мозга в вышеуказанных режимах проводилась каждые 5–6 нед.

Клинический случай № 1

Пациентка А., 11 лет, диагноз: Диффузная срединная глиома правых отделов ствола мозга, H3K27M-мутантная, CNS WHO Grade IV, с наличием PIK3CA Q54E амплификации и мутации в гене TP53 (R273C). Состояние после удаления экзофитного компонента опухоли ствола 22.01.24, курса лучевой терапии до СОД 54 Гр (с февраля по апрель 2024 г.), дренирования кистозной опухоли IV желудочка и ствола головного мозга 29.05.24. Прогрессирование заболевания от 19.05.24 – метастатическое поражение желудочковой системы. Состояние на фоне таргетной терапии (07.09.24). Прогрессирование заболевания от 06.09.24, продолженный рост опухоли.

Из анамнеза: ребенок болен с сентября 2023 г., когда мама стала отмечать неловкость в движениях, нарушение координации. За медицинской помощью не обращались. Резкое ухудшение состояния в виде жалоб на головную боль, выраженное беспокойство, тошноту, рвоту, приносящую облегчение, отмечено 17.12.23. Родители пациентки

самостоятельно обратились в приемный покой ГБУ Республики Марий Эл «ДРКБ», 20.12.23 выполнена КТ головного мозга, при которой в области средней мозжечковой ножки справа определялась гиподенсивная зона с нечеткими неровными контурами, размерами 27×15×9 мм, подозрительная на объемное образование, которое деформировало IV желудочек, сужая его просвет, а также оказывало объемное воздействие на ствол мозга. При МРТ головного мозга нативно и с контрастным усилением (рис. 1) выявлены признаки объемного кистозно-солидного образования правой гемисферы мозжечка, размерами 24×21×39 мм, с ровными, четкими контурами, компримировавшего правые отделы IV желудочка.

Девочка поступила в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко 22 января 2024 г., выполнено микрохирургическое удаление экзофитного компонента опухоли правой половины моста. Гистологическое заключение (№ 000196_24, 29.01.24): морфологическая картина злокачественной глиомы, нельзя исключить эпендимому задней черепной ямки, grade 3. Выполнено молекулярно-генетическое исследование (№ M00021_24, 05.02.24): диффузная срединная глиома, H3K27M мутантная, CNS WHO Grade 4. Мутаций генов BRAF, HIST1H3B, HIST1H3C не выявлено.

При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением 25.01.24 (рис. 2) определялась остаточная опухоль по вентральной поверхности ствола мозга. Пациентке проведен

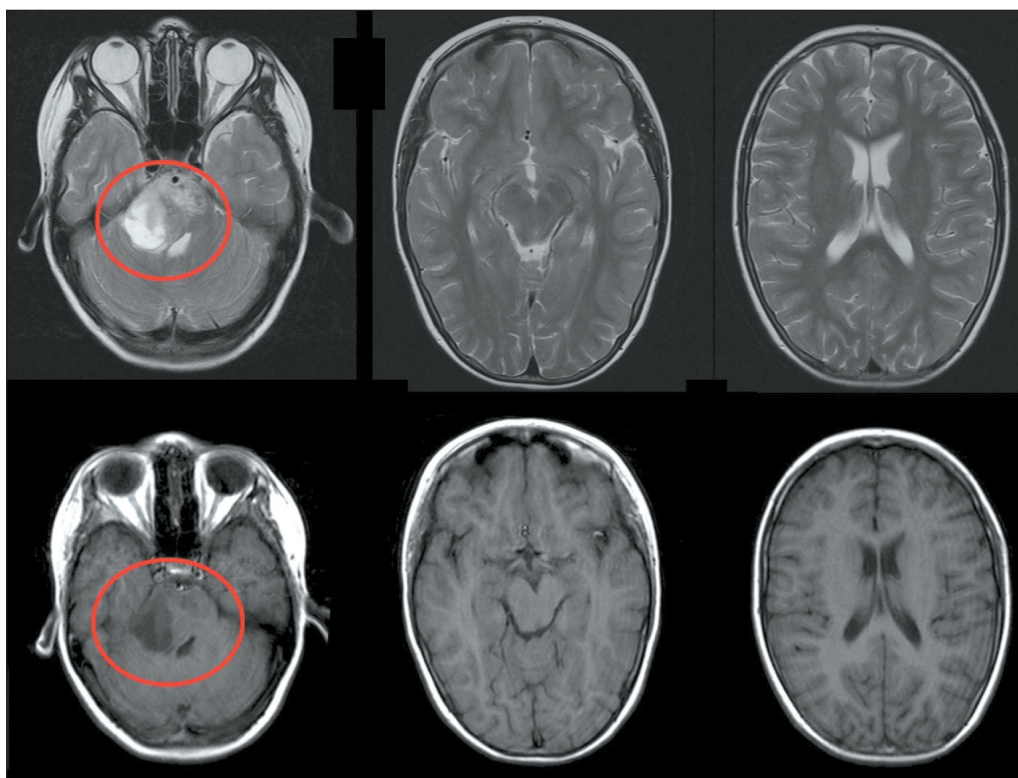


Рис. 1. МРТ головного мозга от 18.12.23 (предоперационная). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Brain MRI 18.12.23 (preoperative). Note: created by the authors

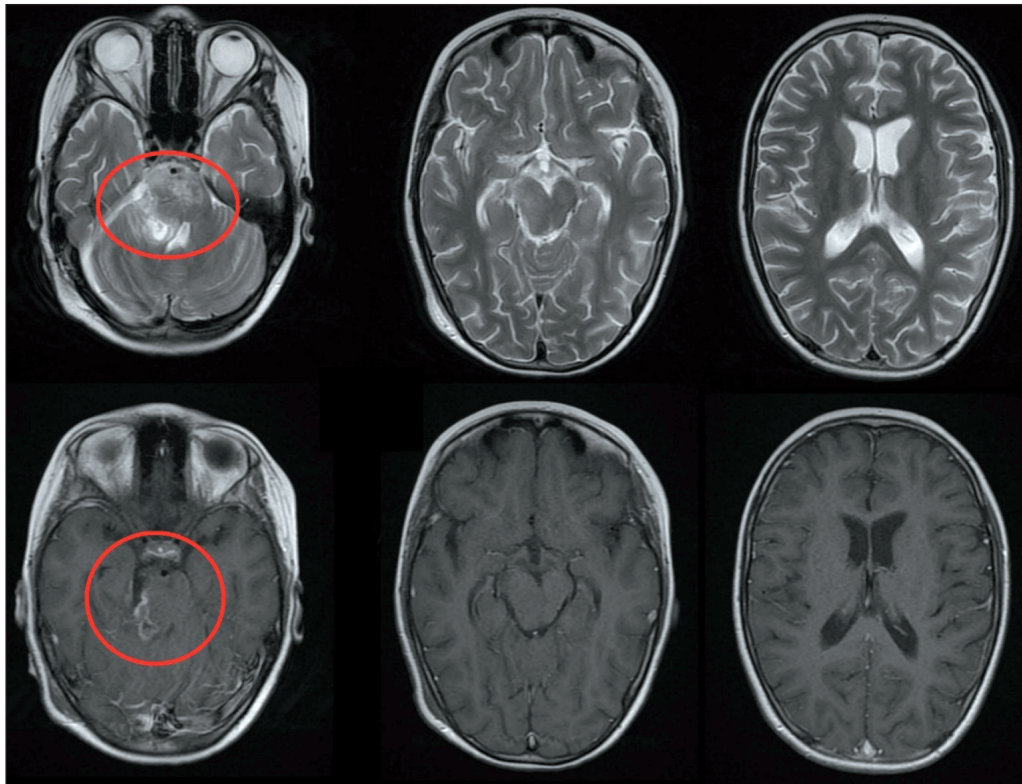


Рис. 2. МРТ головного мозга от 25.01.24 (послеоперационная). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Brain MRI 25.01.24 (postoperative). Note: created by the authors

курс лучевой терапии на область опухоли и зоны субклинического распространения до СОД 54 Гр в период с 19 февраля по 3 апреля 2024 г. По программе One Foundation 9 апреля было выполнено молекулярное исследование операционного материала, найдены мутации: H3-3A (H3F3A) K27M, PIK3CA Q546E, TP53 R273C. При очередной МРТ головного мозга с контрастным усилением от 19.05.24 (рис. 3) в зоне операционного вмешательства в области IV желудочка, гемисфер мозжечка, червя мозжечка, моста, ножек мозга определялись послеоперационные изменения с расширением правой мосто-мозжечковой цистерны, размеры кистозной полости составляли $3,5 \times 3,1 \times 3,1$ см; данная полость тампонирует IV желудочек; выросла окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия; выявлялась узловатая зона неоднородного накопления контрастного вещества по правому контуру кистозной полости, новый очаг в структуре правого бокового желудочка. Убедительных данных за вторичное поражение спинного мозга и его оболочек не было получено.

Согласно консультации нейрохирургов, рекомендовано дренировать кистозное образование, 29.05.24 пациентка госпитализирована в отделение детской нейрохирургии НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко; проведено оперативное вмешательство в объеме дренирования кистозной опухоли IV желудочка и ствола головного мозга с нейрофизиологическим мониторингом.

По данным контрольной МРТ головного мозга от 05.06.24 (рис. 4) определялись послеоперационные изменения задней черепной ямки, признаки патологического контрастирования краев послеоперационной полости, что могло свидетельствовать об остаточной опухолевой ткани, сохранялся солитарный очаг в структуре правого бокового желудочка. Ребенок выписан из стационара 05.06.24 в удовлетворительном состоянии.

По данным МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением от 14.07.24 (рис. 5) отмечена стабилизация опухолевого процесса; поражения спинного мозга не выявлено. С 27 июля по 16 сентября 2024 г. пациентка ежедневно получала аллелисиб в дозе 150 мг 1 раз в сут.

Спустя полтора месяца мама стала отмечать у ребенка шаткость при ходьбе, слабость в правых конечностях. При МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением от 06.09.24 (рис. 6) выявлено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли с местным увеличением зоны поражения на уровне ствола мозга и мозжечка с сохранением солитарного очага в структуре правого бокового желудочка, в связи с чем прием таргетного препарата отменен детским онкологом.

Пациентка консультирована радиотерапевтом ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, принято решение о проведении курса повторной лучевой терапии. С 4 октября по 2 ноября 2024 г. проведен

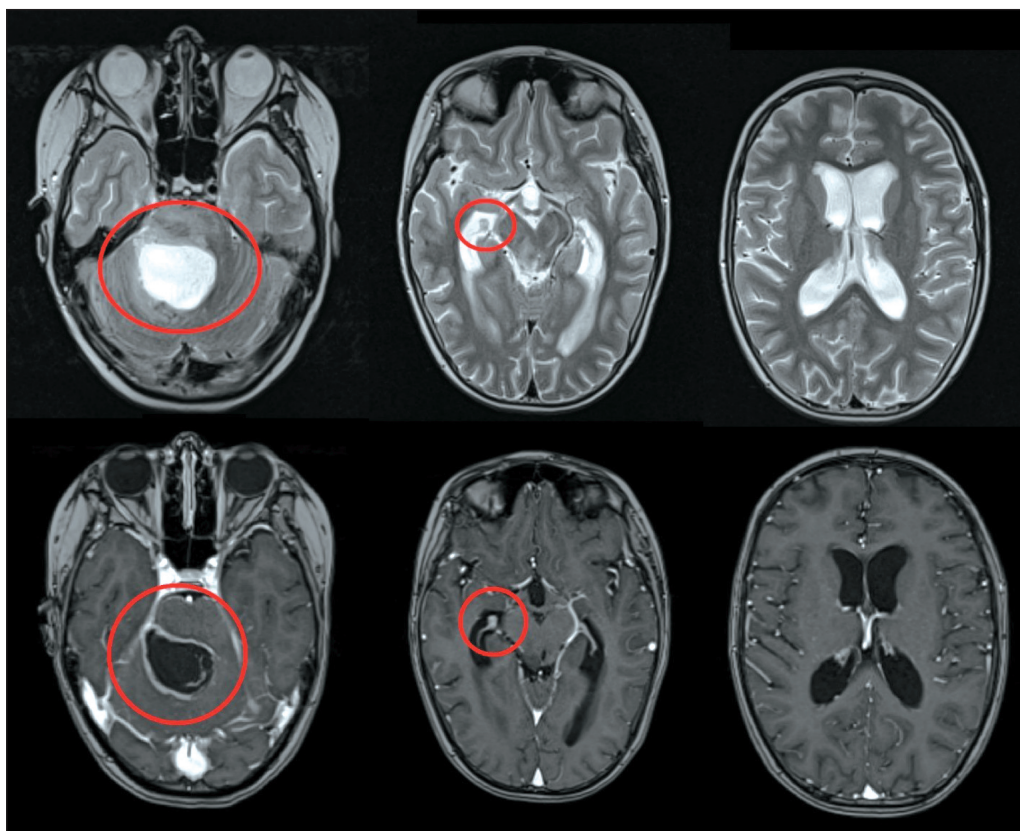


Рис. 3. МРТ головного мозга от 19.05.24 (МР-контроль № 1 после ЛТ). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Brain MRI 19.05.24 (MRI follow-up No. 1 after radiotherapy). Note: created by the authors

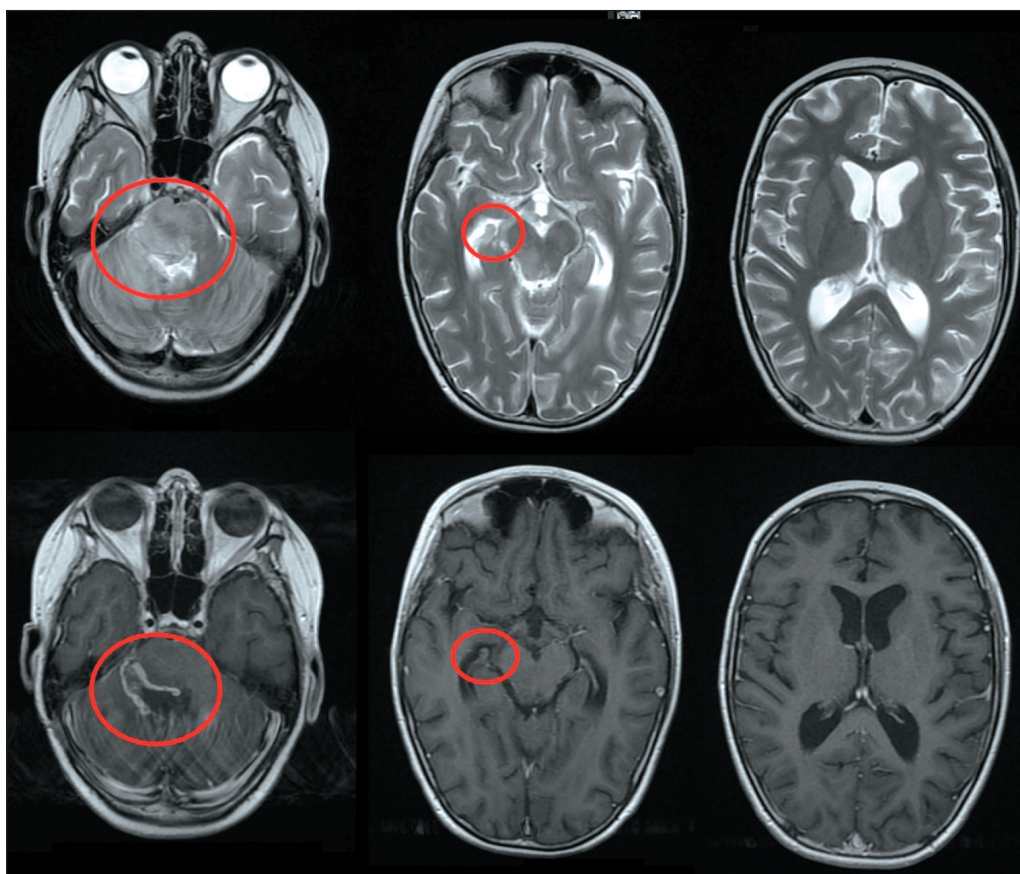


Рис. 4. МРТ головного мозга от 05.06.24 (контроль после дренирования). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Brain MRI 05.06.24 (Follow-up after cyst drainage). Note: created by the authors

курс ЛТ в объеме облучения всего объема головного мозга, РОД 1,6 Гр до СОД 35,2 Гр. В период с 3 по 5 ноября девочка стала предъявлять жалобы на головную боль, не купирующуюся анальгетиками, в связи с чем 5 ноября проведена КТ головного мозга, при которой выявлена гидроцефалия. В НМИЦН

им. академика Н.Н. Бурденко 8 ноября проведена установка ВПШ, после чего 11 ноября девочка повторно госпитализирована в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России для продолжения ЛТ. С 14 по 18 ноября 2024 г. проведен курс ЛТ на область метастатического очага в межжелудочковой

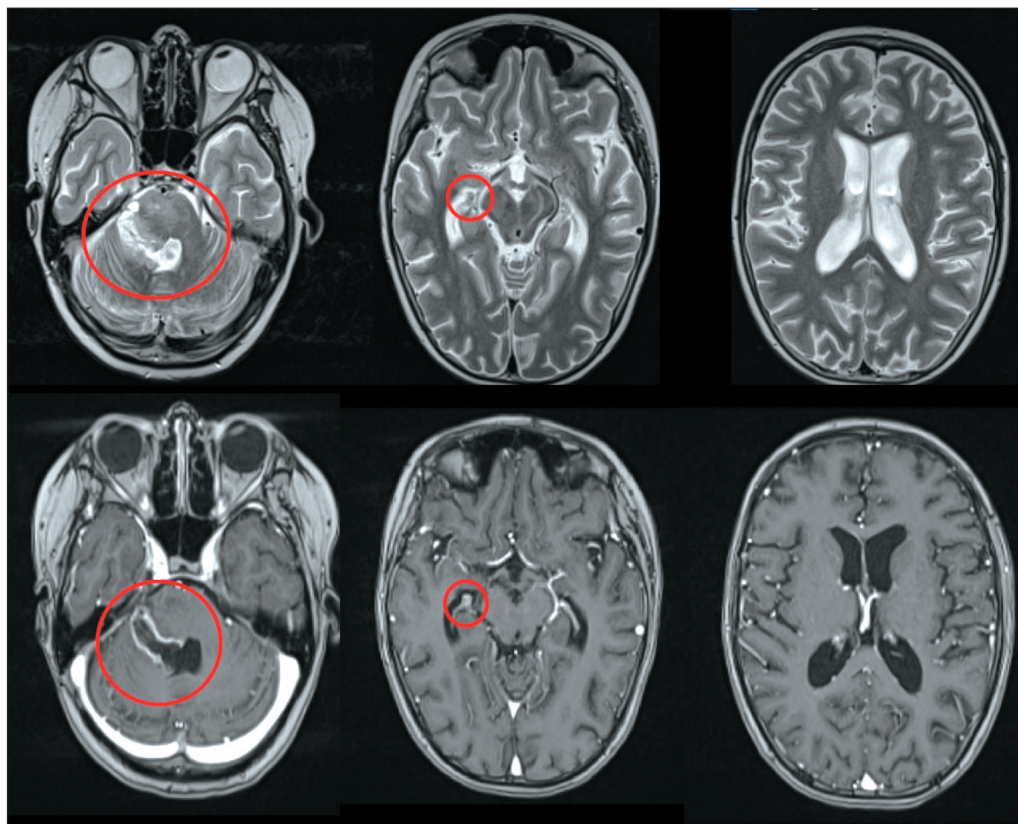


Рис. 5. МРТ головного мозга от 14.07.24 (МРТ-контроль № 2 после ЛТ). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Brain MRI 14.07.24 (MRI follow-up No. 2 after radiotherapy). Note: created by the authors

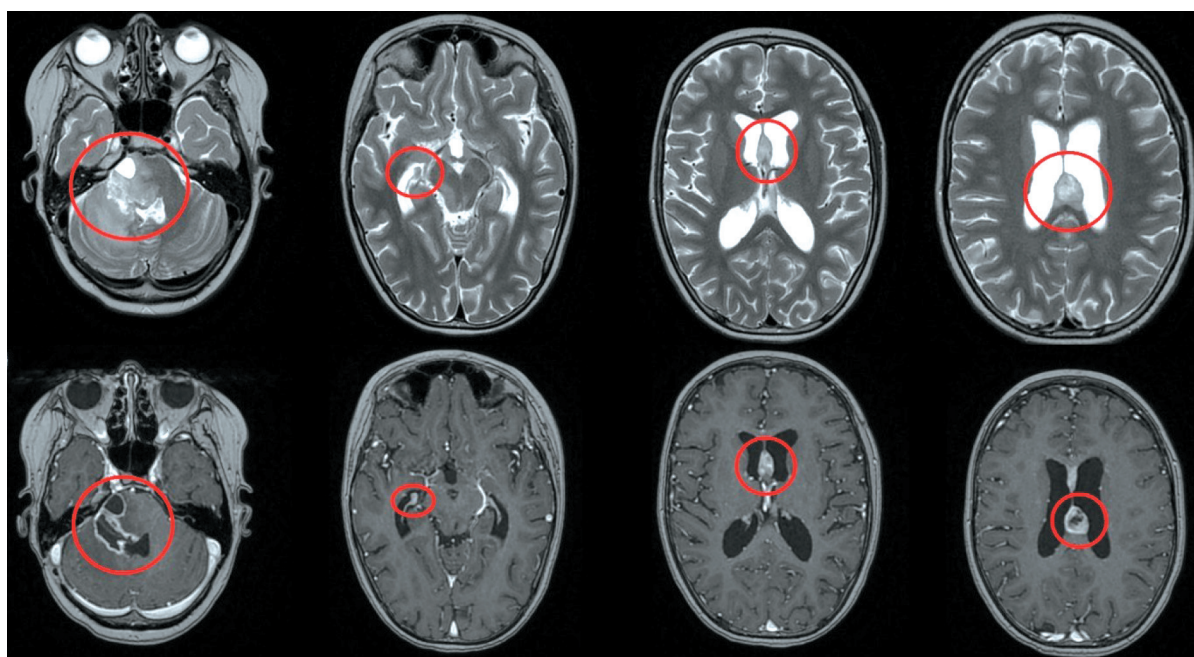


Рис. 6. МРТ головного мозга от 06.09.24 (МРТ-контроль № 3 после ЛТ). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Brain MRI 06.09.24 (MRI follow-up No. 3 after radiotherapy). Note: created by the authors

перегородке, РОД 2 Гр, СОД 6 Гр, однако в связи с нарастанием головных болей и отсутствием эффекта от применения НПВС 19.11.24 принято решение о завершении ЛТ ввиду рисков дальнейшего ухудшения состояния. Девочка направлена в специализированное учреждение для симптоматического лечения.

Клинический случай № 2

Пациентка М., 11 лет, диагноз: Диффузная срединная НЗК27М-мутантная глиома моста и средней ножки мозжечка справа, WHO Grade IV. Состояние после удаления экзофитного компонента опухоли 21.02.22, лучевой терапии на зону опухоли с марта по май 2022 г.

Заболевание манифестировало в начале января 2022 г., когда появилась гипостезия в области кончика языка, постепенно расширяющаяся по всему языку, затем присоединились шаткость походки, двоение в глазах, повышенное слезотечение из правого глаза. При МРТ головного мозга с контрастным усилением от 27.01.22 (рис. 7) выявлено объемное образование моста и средней ножки мозжечка справа, интенсивно накапливающее контрастное вещество.

Пациентка госпитализирована в НМИНЦ им. академика Н.Н. Бурденко, где 21.02.22 выполнено удаление экзофитного компонента объемного образования моста и средней ножки мозжечка. При

контрольной МРТ головного мозга от 24.02.22 (рис. 8) определялись признаки наличия остатков опухоли, размерами 9×6 мм, по нижне-переднему контуру послеоперационной зоны, участок ишемии по заднему контуру послеоперационной зоны, а также накопление контрастного вещества по всему контуру послеоперационной зоны.

Гистологическое заключение от 01.03.22: диффузная срединная глиома НЗК27М-мутантная, WHO Grade IV. С 25 марта по 13 мая 2022 г. пациентка получила курс ЛТ на область опухоли ствола и средней ножки мозжечка справа, СОД 54 Гр. В ходе динамического наблюдения при МРТ головного мозга с контрастным усилением от 21.06.22 (рис. 9) отмечено появление субэпендимарных образований в боковых желудочках, в связи с чем проведено 2 цикла противорецидивной монотерапии бевацизумабом. При ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином от 31.10.22 в проекции передних отделов боковых желудочков определялась патологическая ткань с умеренной и высокой метаболической активностью, в правой половине ствола и правой средней ножке мозжечка на уровне постлечных изменений отмечено низкое накопление РФП. Пациентка консультирована радиотерапевтом ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, принято решение о проведении краниоспинального облучения с бустом на область метастатического поражения желудочковой системы на

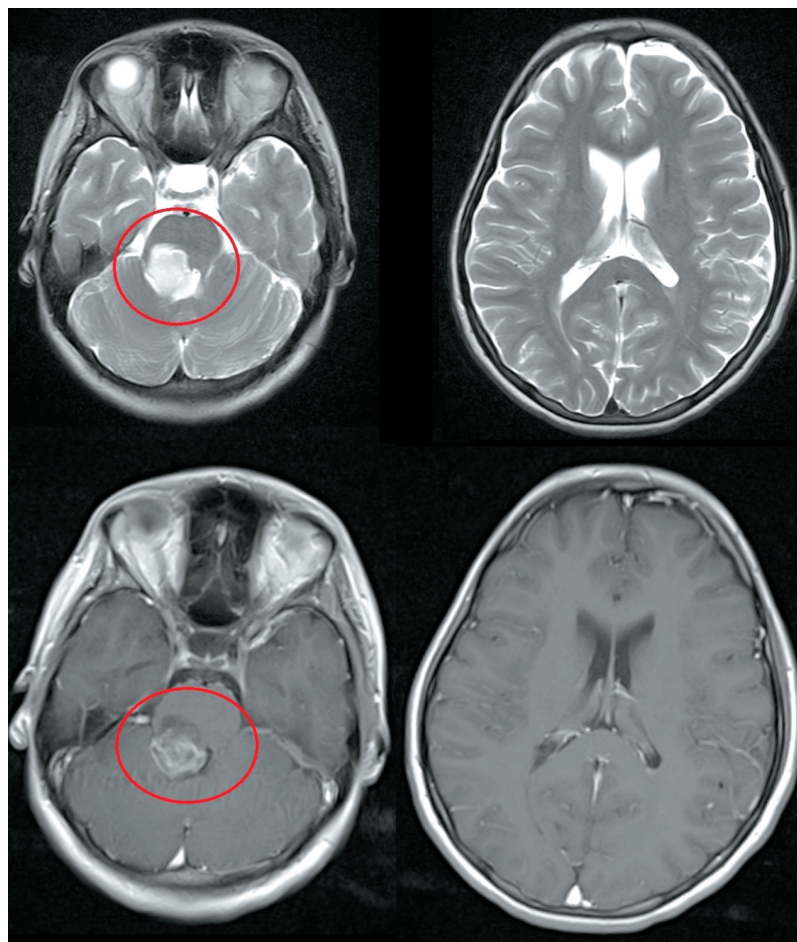


Рис. 7. МРТ головного мозга от 27.01.22 (предоперационная).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Brain MRI 27.01.22 (preoperative).
Note: created by the authors

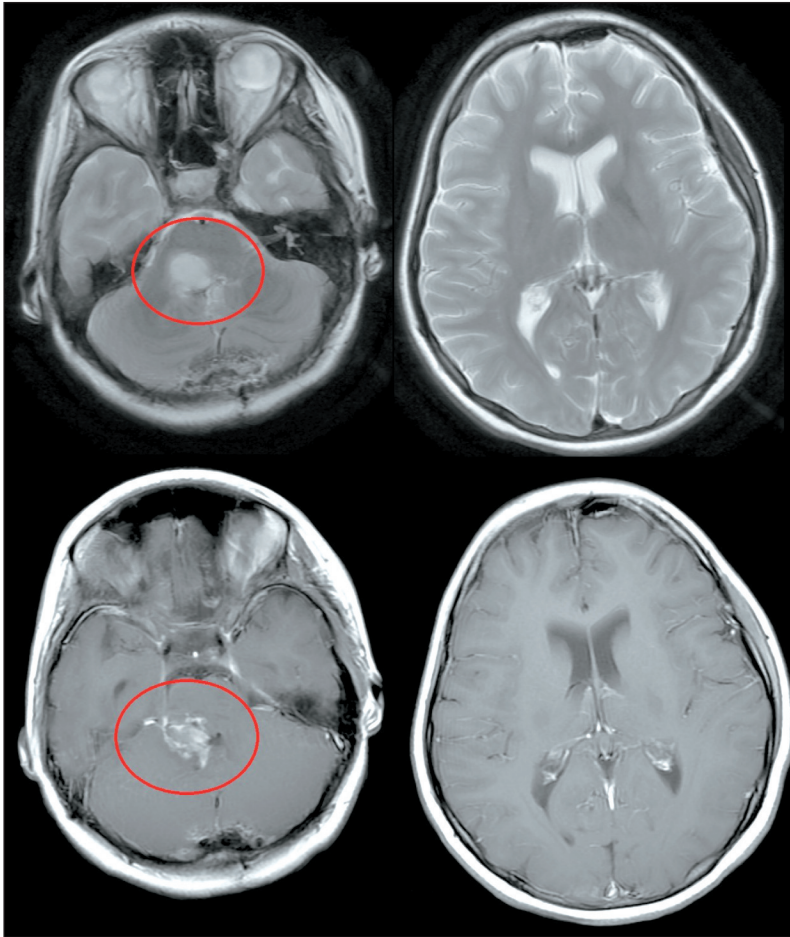


Рис. 8. МРТ головного мозга
от 24.02.22 (послеоперационная).
Примечание: рисунок выполнен
авторами

Fig. 8. Brain MRI 24.02.22 (postoperative).
Note: created by the authors

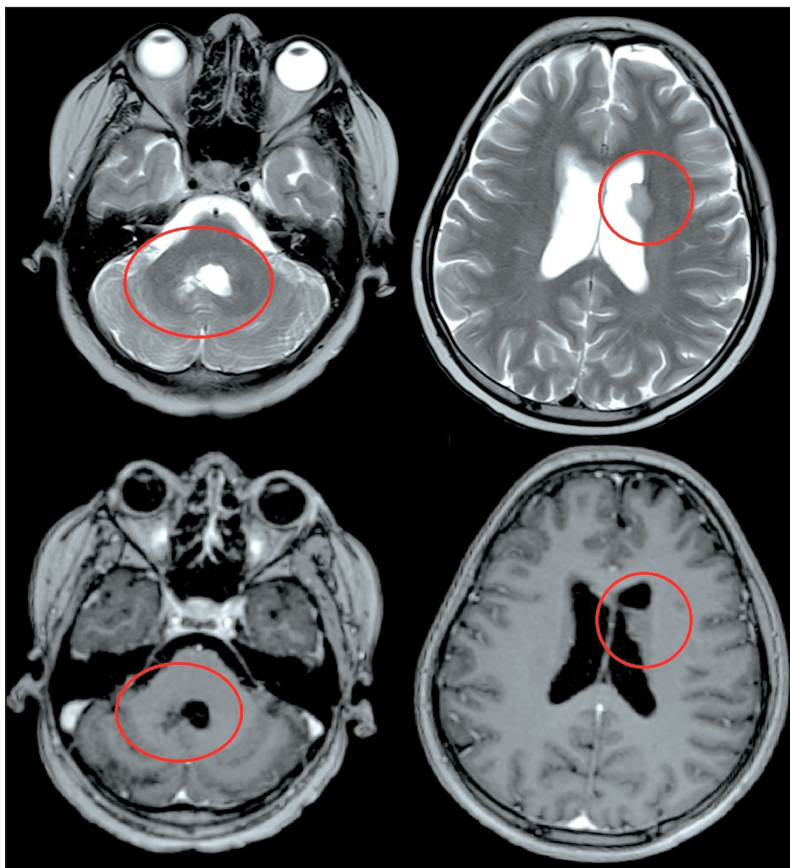


Рис. 9. МРТ головного мозга
от 21.07.22 (МРТ-контроль № 1).
Примечание: рисунок выполнен
авторами

Fig. 9. Brain MRI 21.07.22
(MRI follow-up No. 1).
Note: created by the authors

фоне параллельной терапии бевацизумабом; курс лучевой терапии проведен в два этапа: со 2 ноября по 14 декабря 2022 г. и с 9 января по 24 января 2023 г. Дальнейшая судьба пациентки неизвестна.

Клинический случай № 3

Пациент П., 10 лет, диагноз: Диффузная срединная K27M-мутантная глиома с поражением Варолиева моста и продолговатого мозга. Состояние после удаления экзофитного компонента опухоли (30.11.23), курса лучевой терапии с января по март 2024 г.

Заболевание манифестировало в октябре 2023 г., когда появилась рвота до 2–3 раз в день, в основном в утреннее время. При МРТ головного мозга от 06.11.23 (рис. 10) выявлено объемное образование ствола мозга.

Ребенок поступил в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, где 30.11.23 выполнено микрохирургическое удаление экзофитного компонента новообразования ствола головного мозга с нейрофизиологическим мониторингом. При контрольной МРТ головного мозга от 10.12.23 (рис. 11) определялась остаточная опухолевая ткань без признаков нарушения ликвородинамики, послеоперационная пневмоцефалия. Гистологическое заключение (биопсия № O05586_23-1, 13.12.23): морфологическая картина соответствует астроцитарной глиоме с высокой пролиферативной активностью, дифференциальный

диагноз между пилоидной астроцитомой Grade I и диффузной срединной глиомой Grade IV. Заключение молекулярно-генетического исследования (№ M00173_23, 29.12.23): выявлена мутация H3F3A, вариант K27M; не выявлено мутаций BRAF и HIST1H3B. С-диффузная срединная глиома с мутацией H3FK27M, Grade IV.

С января по март 2024 г. проведен курс ЛТ на область опухоли ствола головного мозга в режиме классического фракционирования до СОД 54 Гр. В дальнейшем находился под динамическим наблюдением по месту жительства. В мае 2024 г. мальчик стал предъявлять жалобы на тошноту, головную боль и головокружение. При контрольной МРТ головного мозга от 22.05.24 (рис. 12) выявлено лептоменингеальное распространение по оболочкам головного и спинного мозга, а также распространение по желудочковой системе. Ребенок консультирован радиотерапевтом 28.05.24 относительно возможности проведения повторного курса лучевой терапии, однако, учитывая локализацию и характер новообразования головного мозга, сроки, прошедшие после окончания ЛТ, характер метастатического процесса, такое лечение было сопряжено с развитием лучевого некроза; рекомендована консультация онколога для решения вопроса о цитостатической и таргетной терапии, однако ребенок погиб от дыхательной недостаточности спустя 2 мес после установления факта прогрессирования заболевания.

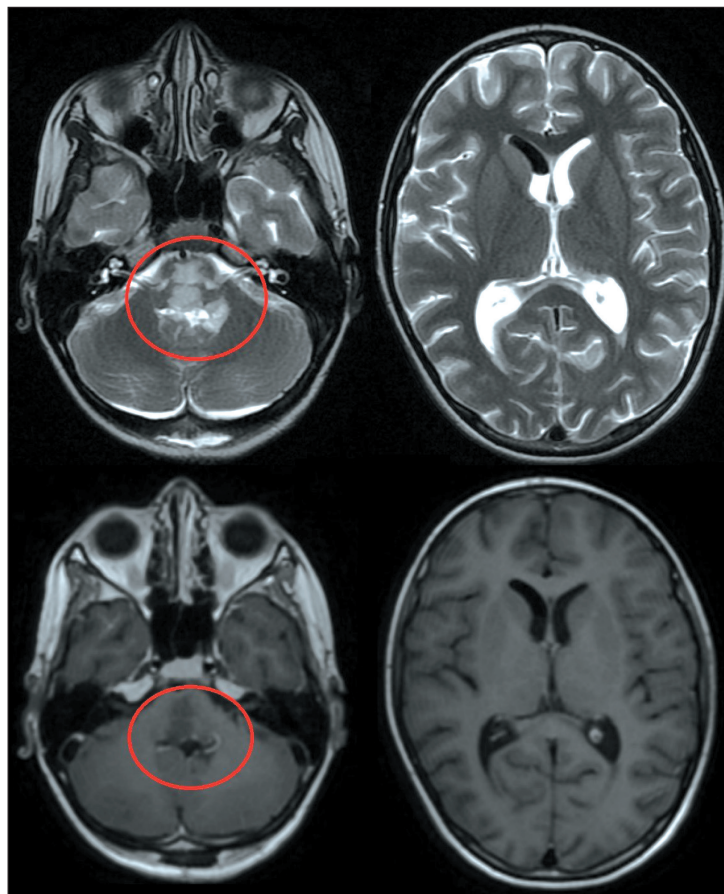


Рис. 10. МРТ головного мозга от 06.11.23 (предоперационная).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 10. Brain MRI 06.11.23 (preoperative).
Note: created by the authors

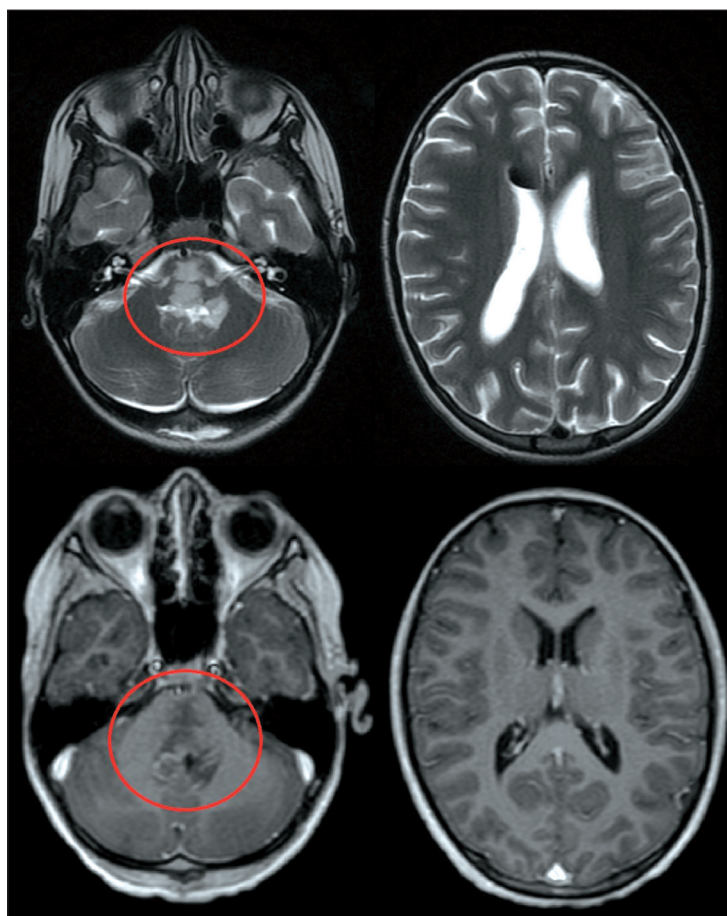


Рис. 11. МРТ головного мозга
от 10.12.23 (послеоперационная).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 11. Brain MRI 10.12.23 (postoperative).
Note: created by the authors

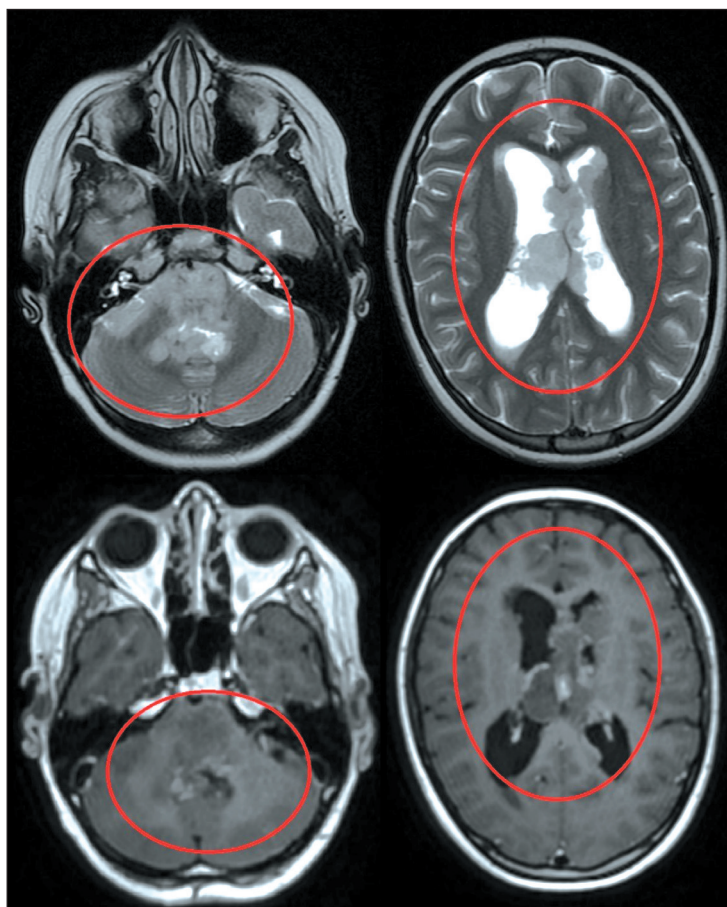


Рис. 12. МРТ головного мозга
от 22.05.24 (контроль № 1 после ЛТ).
Примечание: рисунок выполнен
авторами
Fig. 12. Brain MRI 22.05.24
(MRI follow-up No. 1 after radiotherapy).
Note: created by the authors

Результаты

В процессе динамического наблюдения у 6 (15 %) из 38 пациентов с ДСГ при анализе МРТ-данных в течение 6 мес (от 2 до 5 мес, медиана – 4,5 мес) после хирургического вмешательства и последующего курса локальной ЛТ выявлено нехарактерное прогрессирование ДСГ в виде метастазирования по желудочковой системе. В остальной части когорты пациентов, не проходивших через процедуру биопсии, подобный характер прогрессирования не наблюдался ($p < 0,002$), у 96 (69,5 %) диагностирован продолженный рост опухоли в период от 5 до 9 мес после окончания курса ЛТ, 4 (2,1 %) пациента погибли от прогрессирования в виде лептоменингеального метастазирования по спинному мозгу.

Обсуждение

Исследование операционного материала играет важную роль в разработке терапевтических подходов; внедрение молекулярно-генетических методов, например исследования Foundation One, позволяет изучить гетерогенность опухоли у большинства пациентов со злокачественными образованиями головного мозга, персонифицировать лечебную и противорецидивную тактику, своевременно применить таргетную терапию [19–22]. Современное нейрохирургическое оборудование в виде интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, стереотаксической навигации способно обеспечить получение гистологического материала при ДСГ относительно безопасно, что открывает возможности для изучения свойств этих опухолей и дает надежду обреченным в настоящее время пациентам. Активно проводятся исследования по применению онколитических вирусов, дендритных вакцин, новых таргетных препаратов при ДСГ, в том числе при опухолях с мутацией *K27M* в гене *H3F3A*, однако пока не найдено лечебных опций, способных улучшить общую и

безрецидивную выживаемость. При стандартной открытой биопсии опухоли предупреждение имплантационного метастазирования обеспечивается визуальным контролем операционного поля, что является ограничением при выполнении малоинвазивной стереотаксической биопсии. Данные, приведенные в настоящей статье, показывают, что любой вид биопсии является фактором риска раннего прогрессирования опухоли (в сроки от 2 до 5 мес) в виде метастазирования по желудочковой системе, что значительно влияет на качество жизни пациентов и увеличивает объем противорецидивного лечения. Описаний подобных случаев в литературе нам не встретилось. К сожалению, молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани при ДСГ у каждого конкретного больного чаще всего не является решающим для выбора оптимальной терапевтической программы, а его результаты носят пока лишь прогностический характер. Это заставляет нейроонкологов искать альтернативные методы оценки мутационного статуса у этих больных, в том числе проводить «жидкостную биопсию» опухоли [23–26].

Заключение

Исходя из полученных данных, выявлено, что риск развития нетипичного прогрессирования заболевания в виде метастазирования по желудочковой системе достоверно выше ($p < 0,002$) у детей после биопсии опухоли, в сравнении с группой пациентов, которым подобные вмешательства не выполнялись. Вместе с тем, определение мутационного статуса ДСГ является важнейшей задачей в современной онкологии, т. к. дает надежду на создание более эффективных способов лечения. Необходим поиск альтернативных методов оценки молекулярно-генетических характеристик ДСГ, например внедрение в рутинную практику нейроонкологов жидкостной биопсии ликвора [25, 26].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., Tonn J.C., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: 93–101. doi: 10.1093/annonc/mdl050.
2. Chou S.C., Chen Y.N., Huang H.Y., Kuo M.F., Wong T.T., Kuo S.H., Yang S.H. Contemporary Management of Pediatric Brainstem Tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2024; 49: 231–54. doi: 10.1007/978-3-031-42398-7_11.
3. Schramm K., Iskar M., Statz B., Jäger N., Haag D., Stabicki M., Pfister S.M., Zaparka M., Gronych J., Jones D.T.W., Lichter P. DECIPHER pooled shRNA library screen identifies PP2A and FGFR signaling as potential therapeutic targets for diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol.* 2019; 21(7): 867–77. doi: 10.1093/neuonc/noz057.
4. Buczkowicz P., Bartels U., Bouffet E., Becher O., Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol.* 2014; 128(4): 573–81. doi: 10.1007/s00401-014-1319-6.
5. Bernier-Chastagner V., Grill J., Doz F., Bracard S., Gentet J.C., Marie-Cardine A., Luporsi E., Margueritte G., Lejars O., Laithier V., Mechinaud F., Millot F., Kalifa C., Chastagner P. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas: results of a French Society of Paediatric Oncology Phase II Study. *Cancer.* 2005; 104(12): 2792–7. doi: 10.1002/cncr.21534.
6. El-Khouly F.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A., Bakker D.P., Sanchez Aliaga E., Hendrikse N.H., Vandertop W.P., van Vuuren D.G., Kaspers G.J.L. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2021; 153(2): 263–71. doi: 10.1007/s11060-021-03763-1.
7. Kim C.Y., Kim S.K., Phi J.H., Lee M.M., Kim I.A., Kim I.H., Wang K.C., Jung H.L., Lee M.J., Cho B.K. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. *J Neurooncol.* 2010; 100(2): 193–98. doi: 10.1007/s11060-010-0157-1.
8. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T., Holmes E.J., Lavey R.S., Bouffet E., Pollack I.F. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011; 13(4): 410–16. doi: 10.1093/neuonc/noq205.
9. Chassot A., Canale S., Varlet P., Puget S., Roujeau T., Negretti L., Dhermain F., Rialland X., Raquin M.A., Grill J., Dufour C. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2012; 106(2): 399–407. doi: 10.1007/s11060-011-0681-7.
10. Щербенко О.И., Панышин Г.А., Пархоменко Р.А., Антоненко Ф.Ф., Зелинская Н.И. Темозоломид в комплексном лечении глиом головного мозга у детей и взрослых. Предварительные результаты. Обзор лите-

- ратуры. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2015; 15(2): 9. [Shcherbenko O.I., Panschin G.A., Parkhomenko R.A., Antonenko F.F., Zelinskaya N.I. Temozolomide in the complex treatment of malignant gliomas in children and adults. The preliminary results. The literature review. Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology. 2015; 15(2): 9. (in Russian)]. EDN: UXMGRL.
11. Озеров С.С., Рыжова М.В., Кумирова Э.В. Диффузные опухоли ствола головного мозга у детей. Биология опухоли и надежда на лучший исход. Современное состояние проблемы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2021; 85(4): 77–86. [Ozerov S.S., Ryzhova M.V., Kumirova E.V. Diffuse brainstem tumors in children. tumor biology and hope for a better outcome. current state of the problem. Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2021; 85(4): 77–86. (in Russian)]. doi: 10.17116/neiro20218504177. EDN: FOCBCC.
12. Diaz M., Rana S., Silva Correia C.E., Reiner A.S., Lin A.L., Miller A.M., Graham M.S., Chudsky S., Bale T.A., Rosenblum M., Karajannis M.A., Pentsova E. Leptomeningeal disease in histone-mutant gliomas. *Neurooncol Adv.* 2023; 5(1). doi: 10.1093/oaajnl/vdad068.
13. Albright A.L., Packer R.J., Zimmerman R., Rorke L.B., Boyett J., Hammond G.D. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery.* 1993; 33(6): 1026–29; discussion 1029–30. doi: 10.1227/00006123-199312000-00010.
14. Puget S., Beccaria K., Blauwblomme T., Roujeau T., James S., Grill J., Zerah M., Varlet P., Sainte-Rose C. Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic Pontine gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2015; 31(10): 1773–80. doi: 10.1007/s00381-015-2832-1.
15. Rajshekhar V., Moorthy R.K. Status of stereotactic biopsy in children with brain stem masses: insights from a series of 106 patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010; 88(6): 360–66. doi: 10.1159/000319044.
16. Моргачева Д.А., Ситовская Д.А., Диникина Ю.В. Подходы к диагностике и терапии H3K27M-измененных диффузных срединных глиом у детей: обзор литературы. *Онкогематология.* 2023; 18(4): 104–14. [Morgacheva D.A., Sitovskaya D.A., Dinikina Yu.V. Diagnostic and therapeutic approaches to H3K27M-altered diffuse midline glioma in children: a review. *Oncohematology.* 2023; 18(4): 104–14. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114. EDN: PKBDWJ.
17. Arrillaga-Romany I., Gardner S.L., Oda Y., Aguilera D., Allen J.E., Batchelor T., Butowski N., Chen C., Cloughesy T., Cluster A., de Groot J., Dixit K.S., Graber J.J., Haggigi A.M., Harrison R.A., Kheradpour A., Kilburn L.B., Kurz S.C., Lu G., MacDonald T.J., Mehta M., Melemed A.S., Nghiemphu P.L., Ramage S.C., Shonka N., Sumrall A., Tarapore R.S., Taylor L., Umemura Y., Wen P.Y. ONC201 (Dordaviprone) in Recurrent H3 K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *J Clin Oncol.* 2024; 42(13): 1542–52. doi: 10.1200/JCO.23.01134.
18. Baugh J.N., Veldhuijzen van Zanten S., Fiocco M., Colditz N., Hoffmann M., Janssens G.O., Valentini C., Hargrave D., Wiese M., von Bueren A.O., Karremann M., Perwein T., Nussbaumer G., Benesch M., Sturm D., Gielen G.H., Krause M., Eyrych M., Hoving E.W., Bison B., van Vuuren D.G., Kramm C.M. Treatment-related survival patterns in diffuse intrinsic pontine glioma using a historical cohort: A report from the European Society for Pediatric Oncology DIPG/DMG Registry. *Neurooncol Adv.* 2024; 6(1): vdae155. doi: 10.1093/oaajnl/vdae155.
19. Fu A.Y., Kavia J., Yadava Y., Srinivasan A., Hargwood P., Mazzone C.A., Ammar A. Biopsy of diffuse midline glioma is safe and impacts targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2024; 40(3): 625–34. doi: 10.1007/s00381-023-06208-4.
20. Gojo J., Pavelka Z., Zapletalova D., Schmook M.T., Mayr L., Madlener S., Kyr M., Vejmelkova K., Smrcka M., Czech T., Dorfer C., Skotakova J., Azizi A.A., Chocholous M., Reisinger D., Lastovicka D., Valik D., Haberler C., Peyrl A., Noskova H., Pal K., Jezova M., Veselska R., Kozakova S., Slaby O., Slave I., Sterba J. Personalized Treatment of H3K27M-Mutant Pediatric Diffuse Gliomas Provides Improved Therapeutic Opportunities. *Front Oncol.* 2020; 9: 1436. doi: 10.3389/fonc.2019.01436.
21. Majzner R.G., Ramakrishna S., Yeom K.W., Patel S., Chinnasa-my H., Schultz L.M., Richards R.M., Jiang L., Barsan V., Mancusi R., Geraghty A.C., Good Z., Mochizuki A.Y., Gillespie S.M., Toland A.M.S., Mahdi J., Reschke A., Nie E.H., Chau I.J., Rotiroti M.C., Mount C.W., Baggott C., Mavroukakis S., Egeler E., Moon J., Erickson C., Green S., Kunicki M., Fujimoto M., Ehlinger Z., Reynolds W., Kurra S., Warren K.E., Prabhu S., Vogel H., Rasmussen L., Cornell T.T., Partap S., Fisher P.G., Campen C.J., Filbin M.G., Grant G., Sahaf B., Davis K.L., Feldman S.A., Mackall C.L., Monje M. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature.* 2022; 603(7903): 934–41. doi: 10.1038/s41586-022-04489-4.
22. Thomas B.C., Staudt D.E., Douglas A.M., Monje M., Vitanza N.A., Dun M.D. CAR T cell therapies for diffuse midline glioma. *Trends Cancer.* 2023; 9(10): 791–804. doi: 10.1016/j.trecan.2023.07.007.
23. Wang Z., Xu C., Diplas B.H., Moure C.J., Chen C.J., Chen L.H., Du C., Zhu H., Greer P.K., Zhang L., He Y., Waitkus M.S., Yan H. Targeting Mutant PPM1D Sensitizes Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Cells to the PARP Inhibitor Olaparib. *Mol Cancer Res.* 2020; 18(7): 968–80. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0507.
24. Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S., Rankin S.L., Ju B., Li Y., Zhu X., Qu C., Chen X., Zhang J., Easton J., Edmonson M., Ma X., Lu C., Naga-hawatte P., Hedlund E., Rusch M., Pounds S., Lin T., Onar-Thomas A., Huether R., Kriwacki R., Parker M., Gupta P., Becksfors J., Wei L., Mulder H.L., Boggs K., Vadodaria B., Yergeau D., Russell J.C., Ochoa K., Fulton R.S., Fulton L.L., Jones C., Boop F.A., Broniscer A., Wetmore C., Gajjar A., Ding L., Mardis E.R., Wilson R.K., Taylor M.R., Downing J.R., Ellison D.W., Zhang J., Baker S.J. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* 2014; 46(5): 444–50. doi: 10.1038/ng.2938.
25. Регентова О.С., Пархоменко Р.А., Боженко В.К., Кулинич Т.М., Джикия Е.Л., Щербенко О.И., Антоненко Ф.Ф., Зелинская Н.И., Шевцов А.И., Сидибее Н., Полушкин П.В., Ближниченко М.А., Деянова В.А., Солодкий В.А. Опыт применения жидкостной биопсии при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024; 24(2): 94–106. [Regentova O.S., Parkhomenko R.A., Bozhenko V.K., Kulich T.M., Dzhihiya E.L., Sherbenko O.I., Antonenko F.F., Zelinskaya N.I., Shevtsov A.I., Sidibe N., Polushkin P.V., Bliznichenko M.A., Deyanova V.A., Solodkiy V.A. The experience of using liquid biopsy in diffuse midline gliomas of the brain in children. Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2024; 24(2): 94–106. (in Russian)]. EDN: YZVAHM.
26. Регентова О.С., Боженко В.К., Кудинова Е.А., Кулинич Т.М., Джикия Е.Л., Каминский В.В., Антоненко Ф.Ф., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И., Сидибее Н., Полушкин П.В., Шевцов А.И., Ближниченко М.А., Солодкий В.А. Изменения концентрации свободно циркулирующей мутантной ДНК и ДНК дикого типа гена H3F3A (K27M) в крови и люмбальном ликворе у детей с диффузными срединными глиомами на фоне курса лучевой терапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(3): 64–75. [Regentova O.S., Bozhenko V.K., Kudina E.A., Kulich T.M., Dzhihiya E.L., Kaminskiy V.V., Antonenko F.F., Parkhomenko R.A., Zelinskaya N.I., Sidibe N., Polushkin P.V., Shevtsov A.I., Bliznichenko M.A., Solodkiy V.A. Changes in the concentration of freely circulating mutant DNA and wild-type DNA of the H3F3A (K27M) gene in the blood and cerebrospinal fluid of children with diffuse midline gliomas during a course of radiation therapy. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(3): 64–75. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-3-6. EDN: MZRJGD.

Поступила/Received 15.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 17.09.2025

Принята к публикации/Accepted 15.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Регентова Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9657-0598. ORCID: 0000-0002-0219-7260.

Рогова Татьяна Сергеевна, радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8280-9470. Researcher ID (WOS): AAG-1260-2021. ORCID: 0000-0003-0074-0044.

Антоненко Федор Федорович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6582-8081. Author ID (Scopus): 6602615840. ORCID: 0000-0001-5900-6755.

Пархоменко Роман Алексеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9902-4244. Author ID (Scopus): 6603021483. ORCID: 0000-0001-9249-9272.

Зелинская Наталья Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4092-4845. ORCID: 0009-0000-5380-2056.

Сидибее Нелли, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3660-6207. ORCID: 0000-0002-5556-0166.

Полушкин Павел Владимирович, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7600-7304. ORCID: 0000-0001-6661-0280.

Шевцов Андрей Игоревич, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5605-6768. ORCID: 0000-0002-4539-5187.

Близи́ченко Мария Алексеевна, радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0007-4300-5759.

ВКЛАД АВТОРОВ

Регентова Ольга Сергеевна: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация результатов, написание текста, утверждение публикуемой версии статьи.

Рогова Татьяна Сергеевна: анализ полученных данных, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Антоненко Федор Федорович: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, утверждение публикуемой версии статьи.

Пархоменко Роман Алексеевич: разработка дизайна исследования, техническое редактирование, утверждение публикуемой версии рукописи.

Зелинская Наталья Ивановна: обзор публикаций по теме статьи.

Сидибее Нелли: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование.

Полушкин Павел Владимирович: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование.

Шевцов Андрей Игоревич: обзор публикаций по теме статьи.

Близи́ченко Мария Алексеевна: обзор публикаций по теме 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

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 – 09.09.24, дата подписания в клиническом случае № 2 – 17.01.24, дата подписания в клиническом случае № 3 – 28.05.24).

ABOUT THE AUTHORS

Olga S. Regentova, MD, DSc, Head of Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0219-7260.

Tatiana S. Rogova, MD, Radiation Oncologist, Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-1260-2021. ORCID: 0000-0003-0074-0044.

Fedor F. Antonenko, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6602615840. ORCID: 0000-0001-5900-6755.

Roman A. Parkhomenko, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology and Radiology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603021483. ORCID: 0000-0001-9249-9272.

Natalya I. Zelinskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0000-5380-2056.

Nelly Sidibe, MD, PhD, Radiation Oncologist, Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5556-0166.

Pavel V. Polushkin, MD, PhD, Radiation Oncologist, Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6661-0280.

Andrey I. Shevtsov, MD, PhD, Radiation Oncologist, Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4539-5187.

Maria A. Bliznichenko, MD, Radiation Oncologist, Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0007-4300-5759.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga S. Regentova: development of research design, review of publications on the topic of the article, interpretation of the results, final approval of the published version of the manuscript, writing the text of the manuscript.

Tatiana S. Rogova: analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, interpretation of the results.

Fedor F. Antonenko: review of publications on the topic of the article, technical editing, final approval of the published version of the manuscript.

Roman A. Parkhomenko: research design development, technical editing, final approval of the published version of the manuscript.

Natalya I. Zelinskaya: review of publications on the topic of the article.

Nelly Sidibe: review of publications on the topic of the article, technical editing.

Pavel V. Polushkin: review of publications on the topic of the article, technical editing.

Andrey I. Shevtsov: review of publications on the topic of the article.

Maria A. Bliznichenko: review of publications on the topic 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.

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 – 09/09/2024; date of signing in clinical case No. 2 – 17/01/2024; date of signing in clinical case No. 3 – 28/05/2024).

Для цитирования: Хатьков И.Е., Дроков М.Ю., Гасиева О.Ю. Влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 96–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-96-106

For citation: Khatkov I.E., Drovkov M.Yu., Gasieva O.Yu. Impact of poly resistant bile flora on the development of infectious complications after pancreatoduodenectomy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 96–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-96-106

ВЛИЯНИЕ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛЧИ НА РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

И.Е. Хатьков^{1,2}, М.Ю. Дроков³, О.Ю. Гасиева¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

²ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
Россия, 125167, г. Москва, Зыковский Новый пр-д, 4

Аннотация

Цель исследования – оценить влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции у пациентов, которым выполняется стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены пациенты старше 18 лет, которым выполнялась панкреатодуоденальная резекция в период с января 2019 г. по май 2023 г. Критерием включения служили наличие бактериологического исследования желчи на до/интраоперационном этапе и периоперационная антибиотикопрофилактика по схеме амоксициллин + клавулановая кислота в дозе $1 \pm 0,2$ г за 30 мин до кожного разреза, с последующим интраоперационным введением каждые 4 ч, в послеоперационном периоде препарат вводился в течение суток в дозе $1 \pm 0,2$ г каждые 6 ч. Из 249 прооперированных пациентов критериям включения соответствовали 57. Они были стратифицированы в 2 группы: пациенты без резистентных штаммов в желчи (группа 1) и пациенты с резистентной микрофлорой (группа 2). Затем оценивалось течение послеоперационного периода: частота инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), вероятность повторных операций, госпитализаций, однолетняя выживаемость. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета R 3.4.2. **Результаты.** Микрофлора желчи у 24 (42 %) пациентов имела экстремальную лекарственную устойчивость, множественная лекарственная устойчивость выявлена у 19 (33 %), микрофлора, не имеющая клинически значимой резистентности, отмечена у 11 (25 %) пациентов; у 3 (5 %) больных не фиксировалось бактериального роста в желчи. В группу 1 вошло 14 (25 %), в группу 2 – 43 (75 %) пациента. У пациентов с нерезистентной микрофлорой (группа 1) поверхностные ИОХВ отсутствовали, тогда как у пациентов с резистентной микрофлорой (группа 2) их частота составила 2 %. Органополостные ИОХВ наблюдались также с большей частотой в группе 2 – 44 % против 19 % в группе 1. Вероятность развития инфекции области хирургического вмешательства в группе 1 составила 28,6 % против 51,7 % в группе 2 ($p=0,200$). Не отмечено значимого различия в вероятности повторной операции: в группе 1 – 31,2 %, в группе 2 – 28,3 % ($p=0,660$) и вероятности повторной госпитализации: в группе 1 – 5 %, в группе 2 – 7,4 % ($p=0,420$). Значимых различий в показателях 1-летней выживаемости между сравниваемыми группами не наблюдалось. **Заключение.** Полирезистентная микрофлора представляет собой серьезную проблему для современной медицины, особенно при хирургическом лечении онкологических пациентов. Наше исследование подчеркивает важность своевременного мониторинга микрофлоры и пересмотра подходов к периоперационной антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, инфекции области хирургического вмешательства, резистентная микрофлора, множественная лекарственная устойчивость, периоперационная антибиотикопрофилактика.

IMPACT OF POLY RESISTANT BILE FLORA ON THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER PANCREATODUODENECTOMY

I.E. Khatkov^{1,2}, M.Yu. Drovkov³, O.Yu. Gasieva¹

¹Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov
86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia
20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³National Research Center for Hematology
4, Zykovskiy Novyy proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract

Aim: to evaluate the impact of multidrug-resistant bile microflora on the development of infectious complications after pancreatoduodenectomy in patients undergoing standard perioperative antibiotic prophylaxis.

Material and Methods. This retrospective study included patients over 18 years of age who underwent pancreatoduodenectomy from January 2019 until May 2023. The inclusion criteria were the presence of pre/intraoperative bacteriological examination of a bile sample and perioperative antibiotic prophylaxis with amoxicillin + clavulanic acid at a dose of 1 ± 0.2 g 30 minutes before skin incision, followed by intraoperative administration every 4 hours. In the postoperative period, the drug was administered during the day at a dose of 1 ± 0.2 g every 6 hours. Of the 249 operated patients, 57 met the inclusion criteria; they were divided into two groups: patients without resistant strains in the bile and patients with resistant microflora. The postoperative period was assessed by tracking the incidence of surgical site infections (SSI), the likelihood of reoperations, hospitalizations, and one-year survival. Statistical data analysis was carried out using the statistical package R 3.4.2. **Results.** The majority of patients – 24 (42 %) had a bile microflora with extended drug resistance, while 19 (33 %) patients had multiple drug resistance. Microflora without clinically significant resistance was found in 11 (25 %) patients, and no bacterial growth in the bile was observed in 3 (5 %) patients. Group 1 included 14 (25 %) and group 2 included 43 (75 %) patients. According to the data obtained, there were no superficial SSIs in patients with non-resistant microflora (group 1), whereas in the group of patients with resistant microflora (group 2) their frequency was 2 %. Organ/cavity SSIs were also observed with greater frequency in group 2 and amounted to 44 % versus 19 % in group 1. The probability of developing a surgical site infection was 28.6 % in group 1, versus 51.7 % in group 2 ($p=0.2$). There were no statistically significant differences in the re-operation and re-hospitalization rates between the groups (31.2 % for group 1 and 28.3 % for group 2, $p=0.66$; 5 % for group 1 and 7.4 % for group 2, $p=0.42$, respectively). No statistically significant difference in the 1-year survival rate between the study groups was found. **Conclusion.** Multidrug-resistant microflora represents a serious burden for modern medicine, especially in the context of treating cancer patients requiring complex surgical interventions. Our study highlights the importance of timely monitoring of microflora and revision of approaches to perioperative antibiotic prophylaxis of infectious complications.

Key words: pancreatoduodenectomy, surgical site infections, resistance of the microflora, multidrug-resistant flora, perioperative antibiotic prophylaxis.

Введение

С момента открытия А. Флемингом пеницилина в 1929 г. разработано множество антибактериальных препаратов, которые оказали огромное влияние на снижение смертности от инфекционных заболеваний во всем мире. К сожалению, широкое распространение и безответственное использование антибиотиков привели к появлению устойчивых штаммов микроорганизмов [1, 2]. В настоящее время инфекционные заболевания, ассоциированные с патогенами, устойчивыми к противомикробным препаратам, представляют глобальную проблему не только для системы здравоохранения, но и для экономики каждой страны. В 2019 г. около 1,3 млн смертей были напрямую связаны с возбудителями, устойчивыми

к противомикробным препаратам [3–5]. В связи с этим усилия, направленные на разработку новых антибиотиков, модификацию использования существующих препаратов, а также борьба со скоростью развития резистентности патогенов приобретают особое значение [6, 7].

Для систематизации проблемы антибиотикорезистентности и выработки унифицированных подходов к ее оценке целесообразно применение международной классификации, разработанной А.Р. Magiorakos et al. и используемой Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний, а также Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [8, 9]. Согласно данной классификации, антибиотикорезистентные бактерии подразделяются на 3 группы: микроорганизмы

с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ, multidrug-resistant, MDR), с экстремальной лекарственной устойчивостью (ЭЛУ, extensively drug-resistant, XDR) и с пан-лекарственной устойчивостью (ПЛУ, pandrug-resistant, PDR). При этом МЛУ – это устойчивость к ≥ 1 антибактериальным препаратам не менее чем из трех различных классов; ЭЛУ – устойчивость ко всем, кроме двух или менее классов антибиотиков; ПЛУ – устойчивость ко всем доступным антибактериальным препаратам. Среди всех бактерий с лекарственной устойчивостью наибольшие опасения вызывают грамотрицательные бактерии [10].

Антибиотикорезистентные штаммы в равной степени касаются пациентов как терапевтического, онкологического, так и хирургического профиля. По данным ряда исследований, среди пациентов, которым выполняется панкреатодуоденальная резекция (ПДР), достаточно высока частота штаммов, резистентных к препаратам, рекомендуемым для периоперационного применения [11–14]. К этому приводит ряд особенностей течения основного заболевания на дооперационном этапе: заболевания билиопанкреатодуоденальной зоны, как правило, дебютируют механической желтухой, и большинство пациентов госпитализируются в дежурные стационары, где выполняется декомпрессия билиарного тракта. После стентирования либо дренирования желчного дерева пациенты направляются в высокотоковые профильные центры панкреатической хирургии для ПДР [15]. Следствием такой маршрутизации явилось снижение летальности после ПДР, но, к сожалению, это повлияло и на концентрацию различных внутрибольничных штаммов в профильных отделениях хирургии поджелудочной железы [16–20].

Цель исследования – оценить влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции у пациентов, которым выполняется стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика.

Материал и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование, проведенное по типу «случай-контроль», были включены пациенты с онкологическими заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны, которым выполнялась ПДР в период с января 2019 г. по май 2023 г. Предоперационная билиарная декомпрессия выполнялась исключительно малоинвазивными методами: чрескожное/чреспеченочное дренирование желчных протоков/желчного пузыря под УЗ-контролем и эндоскопическое стентирование. Операционные холецисто- и холангиостомии не выполнялись. Критерием включения служило наличие бактериологического исследования желчи на до/интраоперационном этапе, а также стандартная периоперационная профилактика, утвержден-

ная внутренним приказом центра: амоксициллин + клавулановая кислота.

Выделение чистых культур микроорганизмов проводили с использованием стандартных методов клинической микробиологии, включая посев материала на питательные среды с последующей инкубацией. Идентификацию изолятов и определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществляли с использованием автоматизированных анализаторов VITEK 2 и VITEK MS Compact 30 (bioMérieux, Франция) в соответствии с инструкциями производителя. Интерпретацию результатов тестирования чувствительности выполняли по критериям EUCAST, версия 15.0 (действует с 1.01.25) [21]. Для сопоставимости при необходимости также приводили соответствия по CLSI M100 (руководство Clinical and Laboratory Standards Institute, версия M100, последняя редакция 2025) [22]. Стратификацию по степени устойчивости микрофлоры к антибактериальным препаратам проводили согласно классификации, предложенной А.Р. Magiorakos et al. ИОХВ определяли в соответствии с параметрами, изложенными в методических рекомендациях Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ, 2015) [23].

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета R 4.3.2. При анализе применяли методы описательной статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, в отдельных случаях – в виде медианы и минимального и максимального значения. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 , для таблиц 2×2 применяли точный тест Фишера. Вероятность развития инфекции, повторной операции, повторной госпитализации и общая выживаемость были оценены методом Каплана–Мейера. Для сравнения двух кривых выживаемости использован log-rank тест, а для оценки влияния на нее отдельных факторов – регрессионную модель Кокса.

Результаты

Из 249 прооперированных пациентов 57 ответствовали критериям включения. Медиана возраста составила 63 (56–68) года. Пациенты распределены по полу почти равномерно: женщин – 28 (49 %), мужчин – 29 (51 %) (табл. 1).

Всем пациентам ПДР выполнялась по поводу онкологических заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны: рак головки поджелудочной железы – 32 (56 %), рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – 17 (30 %), рак холедоха – 4 (7 %), нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы – 3 (5 %), рак двенадцатиперстной кишки – 1 (2 %). Неоадьювантную химиотерапию получали

Таблица 1/Table 1

Профиль антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов
Antibiotic Susceptibility Profile of Isolated Microorganisms

Микроорганизм/ Microorganism	Амоксициллин + клавулановая кислота/ Amoxicillin + clavulanate	Цефалоспорины 3–4 поколения без ингибиторов/ 3rd/4th generation cephalosporins	Ципрофлоксацин/Ciprofloxacin	Карбапенемы/Carbapenems	Полимиксины/Polymyxins	Ампициллин/Ampicillin	Ванкомицин/Vancomycin	Флуконазол/Fluconazole	Каспофунгин/Caspofungin	Котримоксазол/Cotrimoxazole
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 %	25 %	6 %	25 %	19 %	6 %	–	–	–	–
<i>Escherichia coli</i>	45 %	18 %	–	18 %	18 %	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	40 %	20 %	20 %	20 %	–	–	–	–	–
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	0 %	–	100 %	–	–	–	–	–	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	–	100 %	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Citrobacter spp.</i>	–	50 %	50 %	–	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	100 %	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100 %
<i>Candida spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	100 %	100 %	–
<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	–	11 %	–	22 %	67 %	–	–	–

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

14 (25 %) пациентов. Наиболее часто назначалась комбинация наб-паклитаксела (Абраксан) с гемцитабином – 7 (50 %) пациентов, в 4 (29 %) случаях применялся режим FOLFIRINOX (5-фторурацил, лейковорин, иринотекан, оксалиплатин), в 2 (14 %) – FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), у 1 (7 %) пациента – гемцитабин с оксалиплатином. Побочные эффекты оценивались по шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0 [24]. Ни у одного пациента не зарегистрировано ни малых (Grade 1), ни более серьезных реакций (Grade 2–5). Побочные эффекты $\geq$ III степени по шкале CTCAE не наблюдались. Предоперационная билиарная декомпрессия была проведена 48 (84 %) пациентам, из них 26 (46 %) выполнено дренирование, 22 (39 %) – стентирование общего желчного протока.

Данные микробиологического исследования желчи на дооперационном этапе были получены у 28 (49 %), на интраоперационном этапе – у 33 (60 %) больных. Все интраоперационные культуры собирались сразу после доступа к желчному тракту или желчному пузырю. Ведущей микрофлорой, выявленной на до- и интраоперационном этапах, были такие микроорганизмы, как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1).

Также проведена оценка частоты встречаемости изолятов с антибиотикорезистентностью. На рис. 2

представлено распределение микроорганизмов по категориям множественной (МЛУ/MDR), экстремальной (ЭЛУ/XDR) и пан-лекарственной устойчивости (ПЛУ/PDR). Подробные данные по чувствительности основных выделенных штаммов к ключевым группам антибактериальных препаратов приведены в табл. 2. Проценты рассчитаны как доля штаммов, сохранивших чувствительность к конкретному антибиотику, от общего числа изолятов данного микроорганизма. Большинство выделенных изолятов имели расширенную лекарственную устойчивость – 24 (42 %), МЛУ выявлена у 19 (33 %) пациентов, микрофлора, не обладающая клинически значимой антибиотикорезистентностью (все изоляты чувствительны к основным классам антибактериальных препаратов), выделена у 11 (25 %) пациентов, у 3 (5 %) пациентов роста микрофлоры при посеве желчи не получено (рис. 2).

Периоперационная антибиотикопрофилактика проводилась согласно клиническим рекомендациям «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» (Минздрав РФ, НАСКИ, 2021) и внутренним протоколам Центра. Вводили амоксициллин/клавулановую кислоту в дозе 1,2 г внутривенно за 30 мин до кожного разреза. При длительности операции более двух периодов полувыведения препарата ($T_{1/2}$ амоксициллина $\approx$ 1 ч, клавуланата $\approx$ 1 ч), в соответствии с рекоменда-

Таблица 2/Table 2

Характеристика групп пациентов
Characteristics of Patient Groups

Показатель/Characteristic	Вся когорта/ All patients (n=57)	Группа 1/ Group 1 (n=14)	Группа 2/ Group 2 (n=43)	p-value
Медиана возраста/Age, years, Median (IQR)	63 (56–68)	65 (53–73)	62 (57–68)	0,83
Пол/Gender				
Жен/Female	28 (49 %)	4 (29 %)	24 (59 %)	0,077
Муж/Male	29 (51 %)	10 (71 %)	19 (44 %)	
Индекс массы тела, кг/м²/ Body mass index, kg/m², Median (IQR)	25 (22–29)	25 (24–27)	24 (22–29)	0,99
Индекс коморбидности Чарльсона/Charlson comorbidity index				
2	1 (12 %)	1 (7 %)	0 (0 %)	0,17
3	2 (7 %)	2 (14 %)	2 (5 %)	
4	17 (30 %)	4 (29 %)	13 (30 %)	
5	15 (26 %)	1 (7 %)	14 (32 %)	
6	12 (21 %)	4 (29 %)	8 (19 %)	
7	6 (10 %)	2 (14 %)	4 (9 %)	
8	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	
Время до установления диагноза, дни/ Time to diagnosis, days, Median (IQR)	33 (15–66)	23 (10–98)	34 (23–61)	0,46
Группа заболеваний/Disease group				
Рак головки поджелудочной железы/Pancreatic head cancer	32 (56 %)	4 (29 %)	28 (65 %)	0,021
Рак БСДК/Ampullary cancer	17 (30 %)	5 (36 %)	12 (28 %)	
Рак холедоха/Cholangiocarcinoma	4 (7 %)	2 (14 %)	2 (5 %)	
Нейроэндокринная опухоль ПЖ/ Pancreatic neuroendocrine tumor	3 (5 %)	2 (14 %)	1 (2 %)	
Рак ДПК/Duodenal cancer	1 (2 %)	1 (7 %)	2 (5 %)	
ECOG				
0	35 (61 %)	9 (64 %)	26 (60 %)	0,80
1	22 (39 %)	5 (36 %)	17 (39 %)	
Неoadъювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy				
Не проводилась/Not performed	43 (75 %)	1 (7 %)	41 (98 %)	0,15
Проводилась/Performed	14 (25 %)	13 (93 %)	1 (2 %)	
Схема неoadъювантной химиотерапии/Neoadjuvant chemotherapy regimen				
Абраксан + гемцитабин/Nab-paclitaxel + gemcitabine	7 (12 %)	7 (50 %)	–	0,75
FOLFIRINOX	4 (7 %)	4 (29 %)	–	
FOLFOX	2 (4 %)	2 (14 %)	–	
Гемцитабин + оксалиплатин/ Gemcitabine + oxaliplatin	1 (2 %)	–	1 (2 %)	
Диаметр главного панкреатического протока, мм/Main pancreatic duct diameter, mm				
>4мм/>4 mm	39 (68 %)	5 (36 %)	13 (30 %)	0,75
Плотность паренхимы ПЖ/Pancreatic parenchymal texture				
Плотная/Hard	36 (63 %)	9 (64 %)	27 (63 %)	0,92
Мягкая/Soft	21 (37 %)	5 (36 %)	16 (37 %)	
Предоперационная билиарная декомпрессия/Preoperative biliary decompression				
Нет/No	48 (84 %)	5 (36 %)	4 (9 %)	0,032
Да/Yes	9 (16 %)	9 (64 %)	39 (40 %)	
Вид декомпрессии/Type of decompression				
Стентирование/Stenting	22 (39 %)	5 (36 %)	17 (39 %)	0,067
Дренирование/Drainage	26 (46 %)	4 (27 %)	22 (51 %)	
Наличие эпизодов холангита до операции/Preoperative cholangitis				
Нет/No	47 (82 %)	7 (50 %)	40 (93 %)	0,0007
Да/Yes	10 (18 %)	7 (50 %)	3 (7 %)	
Хирургический доступ/Surgical approach				
Лапароскопия/Laparoscopy	54 (95 %)	12 (86 %)	42 (98 %)	0,15
Лапаротомия/Laparotomy	3 (5 %)	2 (14 %)	1 (2 %)	
Интраоперационная кровопотеря, мл/ Intraoperative blood loss, mL, Median (IQR)	100 (50–200)	15 (100–275)	100 (50–200)	0,19
Длительность операции, мин/ Operation duration, min, Median (IQR)	450 (370–500)	408 (376–449)	455 (375–508)	0,24

Примечания: ПЖ – поджелудочная железа; ДПК – двенадцатиперстная кишка; таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

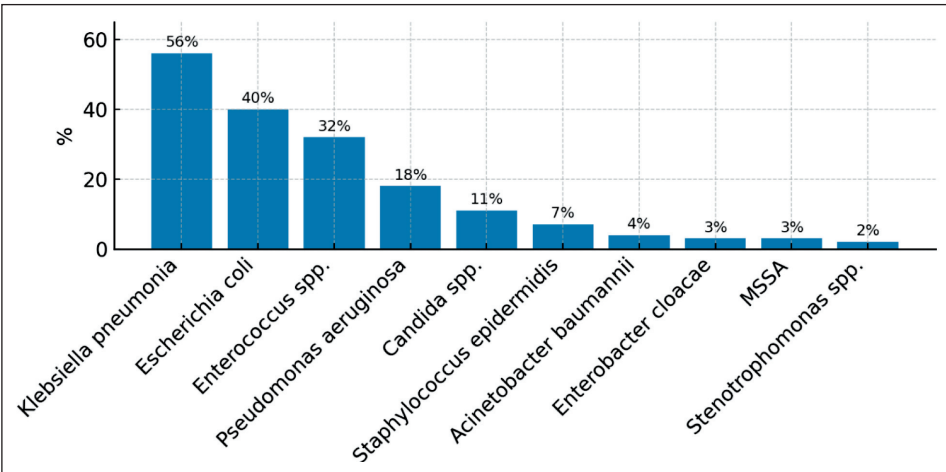


Рис. 1. Микрофлора желчи на до-/интраоперационном этапе.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Bile microflora in the pre- and intraoperative period.
Note: created by the authors

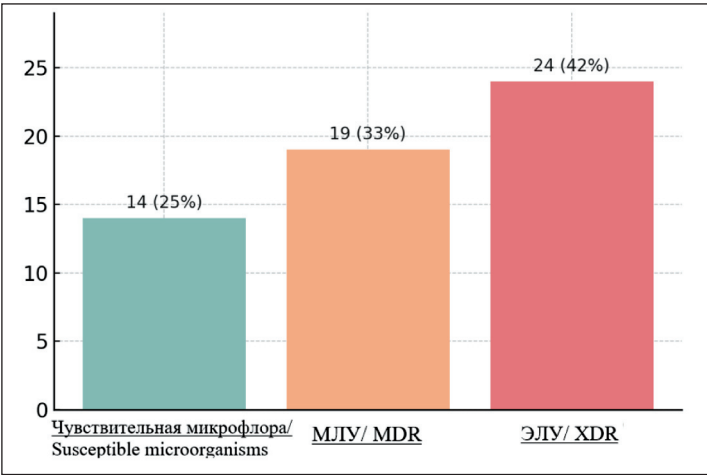


Рис. 2. Частота встречаемости микроорганизмов, резистентных к антибиотикам.
Примечания: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ЭЛУ – экстремальная лекарственная устойчивость; чувствительная микрофлора – отсутствие резистентности к применяемому периоперационно антибиотику; рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Frequency of isolation of microorganisms resistant to antibiotics.
Notes: MDR – multidrug-resistant; XDR – extensively drug-resistant; susceptible microorganisms – absence of resistance to the perioperatively administered antibiotic; created by the authors

ми Минздрава РФ/НАСКИ, выполняли повторное внутривенное введение препарата каждые 2–4 ч интраоперационно для поддержания концентрации выше минимальной ингибирующей концентрации [23, 25]. В послеоперационном периоде продолжали введение амоксициллин/клавулановой кислоты в дозе 1,2 г каждые 6 ч в течение суток.

Поскольку в рамках исследования оценивались частота встречаемости штаммов с клинически значимой антибиотикорезистентностью и их потенциальное влияние на развитие инфекционных осложнений, пациенты были стратифицированы в 2 группы: группа 1 – пациенты, у которых в желчи выявлена микрофлора, не обладающая признаками множественной или экстремальной лекарственной

устойчивости; группа 2 – пациенты с изолятами, соответствующими критериям МЛУ/ЭЛУ согласно классификации А.Р. Magiorakos et al. [8]. В группу 1 вошло 14 (25 %), в группу 2 – 43 (75 %) пациента (табл. 1). Значимых различий между группами не выявлено.

Далее была проведена оценка частоты встречаемости инфекционных осложнений в исследуемых группах (табл. 3). Согласно полученным данным, в группе пациентов с нерезистентной микрофлорой желчи (группа 1) случаев ИОХВ не зарегистрировано. При этом выделение микроорганизмов из желчи у этих пациентов рассценивалось как колонизация, не сопровождавшаяся клиническими проявлениями инфекции. В группе пациентов

Таблица 3/ Table 3

Частота инфекционных осложнений Incidence of infectious complications			
Показатель/Characteristic	Группа 1/ Group 1 (n=14)	Группа 2/ Group 2 (n=43)	p-value
Без инфекций в области хирургического вмешательства/ No surgical site infection	10 (81 %)	23 (54 %)	p=0,35
Инфекции в области хирургического вмешательства / Surgical site infection	4 (19 %)	20 (46 %)	

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

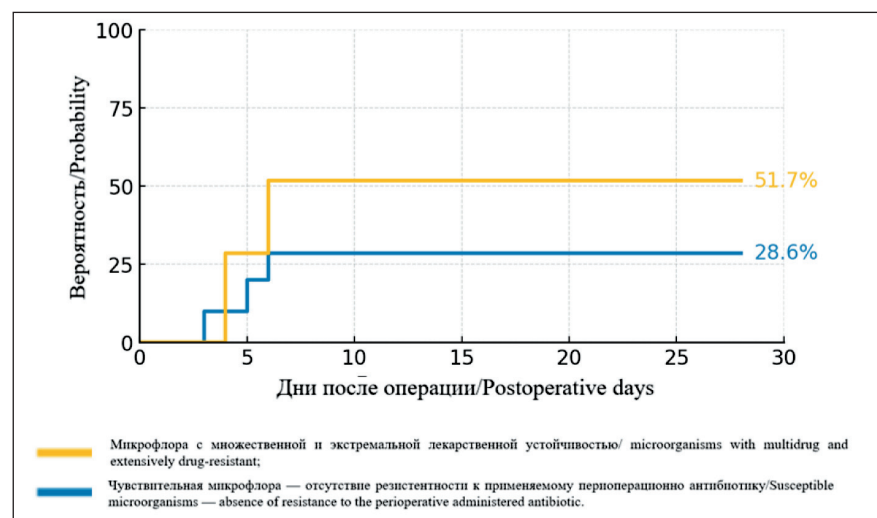


Рис. 3. 28-дневная вероятность развития инфекции после операции в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. 28-day probability of postoperative infection depending on bile microflora resistance to antibiotics. Note: created by the authors

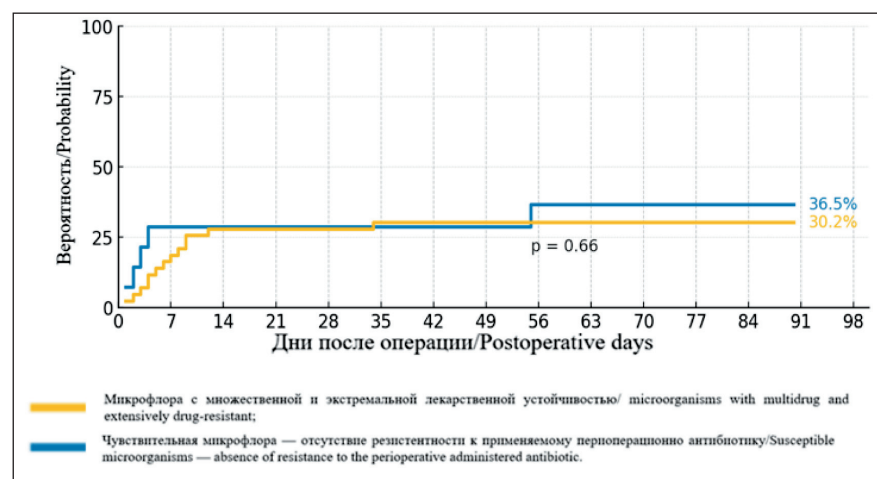


Рис. 4. Кумулятивная 90-дневная вероятность повторной операции в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Cumulative 90-day probability of reoperation depending on the resistance of bile microflora to antibiotics. Note: created by the authors

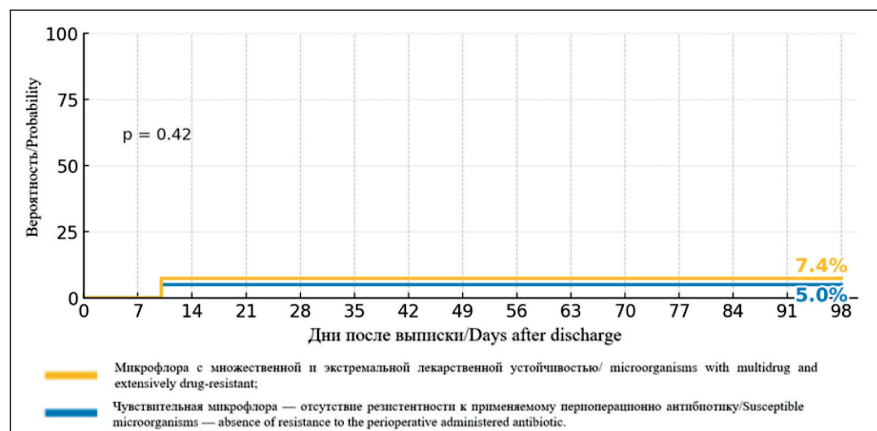


Рис. 5. 90-дневная вероятность повторной госпитализации в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. 90-day probability of readmission depending on the resistance of bile microflora to antibiotics. Note: created by the authors

с резистентной микрофлорой желчи (группа 2) поверхностные ИОХВ выявлены в 2 % случаев. Частота органно-полостных ИОХВ в группе пациентов с резистентной микрофлорой составила 44,2 % (19/43; 95 % ДИ: 30,4–58,9), в группе с чувствительной микрофлорой – 21,4 % (3/14; 95 % ДИ: 7,6–47,6) относительный риск (RR)=2,06 (95 % ДИ: 0,72–5,94); p (Fisher)=0,207.

Ассоциации между группами и развитием инфекционных осложнений не выявлено ($p=0,350$). Вероятными причинами отсутствия значимой ассоциации между наличием резистентной микро-

флоры желчи и развитием ИОХВ могут быть ограниченный объем выборки, мультифакторное влияние других клинических параметров (длительность операции, объем кровопотери, наличие сопутствующих заболеваний). Данный результат требует подтверждения в более крупном исследовании с учетом стратификации пациентов по ключевым факторам риска.

Оценка кумулятивного риска ИОХВ к 30-му дню по методу Каплана–Мейера в группе 1 составила 28,6 % (95 % ДИ 11,7–54,6), в группе 2 – 51,2 % (95 % ДИ 36,8–65,4) (log-rank $p=0,217$) (рис. 3).

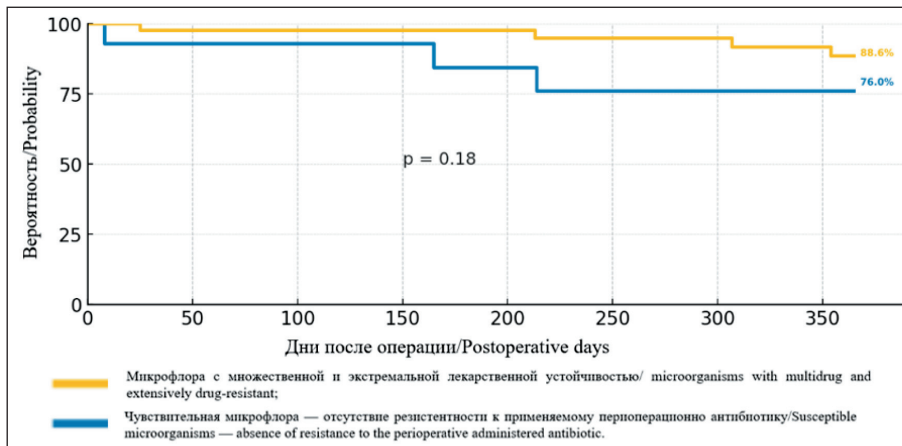


Рис. 6. Одногодичная общая выживаемость пациентов после операции в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. One-year overall survival after surgery according to the antibiotic resistance of bile microflora. Note: created by the authors

Не выявлено значимых различий в вероятности повторных операций между группой 1 (36,5 %) и группой 2 (30,2 %) ($p=0,66$) (рис. 4), а также в частоте повторных госпитализаций: в группе 1 – 5,0 %, в группе 2 – 7,4 % ($p=0,420$) (рис. 5).

На рис. 6 представлена одногодичная летальность пациентов после панкреатодуоденальной резекции в зависимости от резистентности флоры. Значимых различий по показателям одногодичной выживаемости между исследуемыми группами не получено.

Таким образом, несмотря на отсутствие значимой ассоциации, установлена тенденция к более высокому риску инфекционных осложнений у пациентов с резистентной микрофлорой желчи.

Обсуждение

Резистентность к антибиотикам представляет собой одну из наиболее серьезных угроз современному здравоохранению. Этот феномен ежегодно вызывает миллионы случаев инфекций, лечение которых со временем усложняется, что приводит к увеличению экономического бремени и ухудшению социальных последствий. Согласно прогнозам, при отсутствии эффективных мер к 2050 г. ежегодная смертность от инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, может достигать 10 млн человек [26]. Это подчеркивает необходимость разработки глобальной стратегии контроля резистентности к антибиотикам, особенно в хирургии, где инфекционные осложнения являются одним из ключевых факторов, определяющих неблагоприятные исходы.

Особую значимость проблема резистентности к антибиотикам приобретает в хирургии печени и поджелудочной железы. Ключевая проблема заключается в распространении грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, обладающих МЛУ. Наше исследование показало, что на дооперационном этапе *Klebsiella pneumoniae* была выделена в 57,1 % случаев, *Escherichia coli* – в 39,3 %. Количество выделенных изолятов, обладающих множественной и расширенной лекарственной устойчивостью и резистентных к стандартной периоперационной

профилактике, составило 75 %. I. Mintziras et al. [14] пришли к заключению, что наличие резистентных микроорганизмов в желчи ассоциировано с увеличением риска развития ИОХВ. Наши данные также демонстрируют сопоставимые тенденции: в группе пациентов, у которых в желчи выявлялась резистентная микрофлора, частота инфекций области хирургического вмешательства составила 44 %, тогда как среди пациентов с чувствительной микрофлорой – 19 %. Различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,35$), что в условиях данного исследования может быть связано с ограниченным размером выборки, неоднородностью по сопутствующей патологии, вариабельностью применяемых хирургических методик и возможным влиянием других факторов риска. Эти аспекты требуют подтверждения в более масштабных и стандартизированных исследованиях.

Важным фактором, способствующим столь высокой распространенности колонизации полирезистентными штаммами у данной когорты пациентов, является совокупное влияние инвазивных вмешательств и повторных госпитализаций на дооперационном этапе. Как показали В.Е. Загайнов и соавт. [15], микробный пейзаж в специализированных отделениях хирургии поджелудочной железы со временем претерпевает изменения с увеличением доли штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Это связано как с особенностями течения основного заболевания, так и с необходимостью выполнения предоперационных билиарных декомпрессий. Последние нередко проводятся в стационарах скоромощного профиля, где пациенты контактируют с устойчивой внутрибольничной флорой, что приводит к колонизации желчных протоков и повышает риск развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. После декомпрессии пациенты направляются в профильные центры хирургии поджелудочной железы, зачастую становясь носителями внутрибольничной микрофлоры. Это согласуется с данными нашего исследования: резистентная микрофлора выявлена у 75 % пациентов.

Кроме того, важно учитывать не только частоту осложнений, но и их влияние на прогноз пациентов. W. Kimura et al. [27] продемонстрировали, что тяжелые инфекционные осложнения после ПДР напрямую связаны с повышением 30-дневной летальности и увеличением сроков госпитализации. Эти результаты коррелируют с данными M. Sandini et al. [28], которые отметили, что развитие серьезных осложнений, включая инфекционные, может значительно сократить долгосрочную выживаемость пациентов, особенно в онкологической группе. В нашем исследовании мы провели анализ одногодичной выживаемости и не отметили значимой разницы в сравниваемых группах, возможно, в связи с ограниченным размером выборки и относительно коротким сроком наблюдения, а также влиянием других факторов, не связанных с наличием резистентной микрофлоры.

Наши результаты показывают наличие связи между колонизацией полирезистентной микрофлорой и развитием ИОХВ, однако значимых различий не выявлено, что требует дальнейших исследований с большей выборкой. Хотя наше исследование не включало внедрение персонализированного выбора антибиотиков, основанного на данных о чувствительности выделенных штаммов, полученные результаты подчеркивают актуальность дальнейших исследований в этом направлении и потенциальную эффективность такой стратегии для снижения частоты инфекционных осложнений. Это согласуется с рекомендациями ESCMID/EUCIC по рациональному применению антибактериальных препаратов и результатами ряда исследований, демонстрирующих снижение

частоты инфекционных осложнений при использовании стратегии, учитывающей данные микробиологического мониторинга [28–30].

Заключение

В нашем исследовании у большинства пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, еще до операции выявлялась колонизация желчных путей штаммами с множественной/экстремальной лекарственной устойчивостью, и частота ИОХВ была выше по сравнению с группой пациентов с микрофлорой, не обладающей признаками множественной или экстремальной устойчивости (44 vs 19 %), однако различия не значимые ($p=0,350$). Полученные данные подчеркивают необходимость рутинного микробиологического обследования желчи и строгого соблюдения протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики; требуются более масштабные проспективные исследования для оценки влияния колонизации МЛУ/ЭЛУ на послеоперационные исходы. Оптимизация периоперационной антибиотикопрофилактики с учетом данных микробиологического исследования желчи и антибиотикограммы представляется перспективным направлением для снижения частоты инфекционных осложнений и улучшения исходов лечения у данной когорты пациентов. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейших проспективных работ для оценки эффективности такого подхода. Планируется продолжение исследования в проспективном формате для более детального изучения влияния различных факторов на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020; 25(6): 1340. doi: 10.3390/molecules25061340.
2. Salam M.A., Al-Amin M.Y., Salam M.T., Pawar J.S., Akhter N., Rabaan A.A., Alqumber M.A.A. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11(13): 1946. doi: 10.3390/healthcare11131946.
3. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023; ciad428. doi: 10.1093/cid/ciad428. Epub ahead of print.
4. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021; 72(7): 1109–16. doi: 10.1093/cid/ciab295.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325): 629–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Erratum in: *Lancet*. 2022; 400(10358): 1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2.
6. Idris F.N., Nadzir M.M. Multi-drug resistant ESKAPE pathogens and the uses of plants as their antimicrobial agents. *Arch Microbiol*. 2023; 205(4): 115. doi: 10.1007/s00203-023-03455-6.
7. Foschi D., Yakushkina A., Cammarata F., Lamperti G., Colombo F., Rimoldi S., Antinori S., Sampietro G.M. Surgical site infections caused by multi-drug resistant organisms: a case-control study in general surgery. *Updates Surg*. 2022; 74(5): 1763–71. doi: 10.1007/s13304-022-01243-3.
8. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T.,

Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3): 268–81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

9. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2022–2023. *EFSA Journal*. 2025; 23(3): e9237. doi: 10.2903/j.efsa.2025.9237.

10. Karaman R., Jubeh B., Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules*. 2020; 25(12): 2888. doi: 10.3390/molecules25122888.

11. Sugimachi K., Iguchi T., Mano Y., Morita M., Mori M., Toh Y. Significance of bile culture surveillance for postoperative management of pancreatoduodenectomy. *World J Surg Oncol*. 2019; 17(1): 232. doi: 10.1186/s12957-019-1773-7.

12. Windisch O., Frossard J.L., Schiffer E., Harbarth S., Morel P., Bühler L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019; 20(8): 677–82. doi: 10.1089/sur.2019.088.

13. Cengiz T.B., Jarrar A., Power C., Joyce D., Anzlovar N., Morris-Stiff G. Antimicrobial Stewardship Reduces Surgical Site Infection Rate, as well as Number and Severity of Pancreatic Fistulae after Pancreatoduodenectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21(3): 212–17. doi: 10.1089/sur.2019.108.

14. Mintziras I., Maurer E., Kanngiesser V., Lohoff M., Bartsch D.K. Preoperative Bacterobilia Is an Independent Risk Factor of SSI after Partial PD. *Dig Surg*. 2020; 37(5): 428–35. doi: 10.1159/000508127.

15. Загайнов В.Е., Руина О.В., Заречнова Н.В., Кучин Д.М., Киселев Н.В., Наралиев Н.В., Муханзаев Ш.Х. Инфекционные осложнения после плановых оперативных вмешательств на печени и поджелудочной железе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023;

- 28(4): 71–80. [Zagainov V.E., Ruina O.V., Zarechnova N.V., Kuchin D.M., Kiselev N.M., Naraliev N.U., Mukhanzaev Sh.Kh. Infectious complications after elective surgeries on the liver and pancreas. *Annals of HPB Surgery*. 2023; 28(4): 71–80. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2023-4-71-80. EDN: PWSQQQ.
16. Lillemoe K.D., Rikkers L.F. Pancreaticoduodenectomy: the golden era. *Ann Surg*. 2006; 244(1): 16–17. doi: 10.1097/01.sla.0000226042.37420.f9.
17. Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006; 244(1): 10–15. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
18. Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res*. 2015; 27(4): 332–48. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.
19. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R.A., Sauter P.K., Coleman J., Hruban R.H., Lillemoe K.D. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4(6): 567–79. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80105-5.
20. Takahashi Y., Takesue Y., Fujiwara M., Tatsumi S., Ichiki K., Fujimoto J., Kimura T. Risk factors for surgical site infection after major hepatobiliary and pancreatic surgery. *J Infect Chemother*. 2018; 24(9): 739–43. doi: 10.1016/j.jiac.2018.05.007.
21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 'Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0EUCAST', Växjö, Sweden, 2025. [Internet]. [cited 10.08.2025]. URL: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2025. ISBN: 978-1-68440-262-5.
23. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: методические руководства. Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ). 2023. [Prevention of surgical site infections: methodological guidelines. National Association of Specialists for the Control of Infectious and Non-Infectious Diseases (NASCI). 2023. (in Russian)]. [Internet]. [cited 10.08.2025]. URL: https://nasci.confreg.org/libs/files/2._mr_profilaktika_infekciy_oblasti_hirurgicheskogo_vmeshatelstva_2023.pdf.
24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute. 2009. [Internet]. [cited 10.08.2025]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnnibpcapccglefindmkaj/https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
25. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: российские клинические рекомендации. Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ). 2018. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М., 2018. 156 с. [The SKAT (Strategy of Antimicrobial Therapy Control) Program for Inpatient Medical Care: Russian Clinical Guidelines. National Association of Specialists for the Control of Infectious and Non-Infectious Diseases (NASCI). 2018. Ed. by S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. Moscow, 2018. 156 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-00122-157-9.
26. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404(10459): 1199–226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
27. Kimura W., Miyata H., Gotoh M., Hirai I., Kenjo A., Kitagawa Y., Shimada M., Baba H., Tomita N., Nakagoe T., Sugihara K., Mori M. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2014; 259(4): 773–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000000263.
28. Sandini M., Ruscic K.J., Ferrone C.R., Qadan M., Eikermann M., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Castillo C.F. Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(10): 1984–990. doi: 10.1007/s11605-018-3939-y.
29. Kim D., Park B.Y., Choi M.H., Yoon E.J., Lee H., Lee K.J., Park Y.S., Shin J.H., Uh Y., Shin K.S., Shin J.H., Kim Y.A., Jeong S.H. Antimicrobial resistance and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30 day mortality in patients with bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(1): 190–99. doi: 10.1093/jac/dky397.
30. Righi E., Mutters N.T., Guirao X., Del Toro M.D., Eckmann C., Friedrich A.W., Giannella M., Kluytmans J., Presterl E., Christaki E., Cross E.L.A., Visentin A., Sganga G., Tsioutis C., Tacconelli E. ESCMID/EUCLIP clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29(4): 463–79. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.012.

Поступила/Received 24.03.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 10.10.2025

Принята к публикации/Accepted 01.11.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Дроков Михаил Юрьевич, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кровотока и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-9431-8316.

Гаснева Ольга Юрьевна, заведующая отделением клинической фармакологии, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0002-8881-0499.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хатьков Игорь Евгеньевич: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Дроков Михаил Юрьевич: статистическая обработка данных.

Гаснева Ольга Юрьевна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи, ответственность за целостность всех частей 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

Igor E. Khatkov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; Head of the Department of Faculty-Based Surgery No. 2, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Mikhail Yu. Drokov, Head of the Research Sector for Chemotherapy of Hemoblastosis, Hematopoietic Depression and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9431-8316.

Olga Yu. Gasieva, Head of the Clinical Pharmacology Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0002-8881-0499.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor E. Khatkov: concept and design of the study, editing, approval of the final version of the manuscript.

Mikhail Yu. Drokov: statistical data analysis.

Olga Yu. Gasieva: concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Чичеватов Д.А., Калентьев В.В., Глухов А.Е. Желудочная венозная гипертензия после панкреатодуоденэктомии: насколько важна эта проблема? Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 107–112. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-107-112

For citation: Chichevatov D.A., Kalentjev V.V., Glukhov A.E. Gastric venous congestion after total pancreatectomy: how serious is the problem? Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 107–112. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-107-112

GASTRIC VENOUS CONGESTION AFTER TOTAL PANCREATECTOMY: HOW SERIOUS IS THE PROBLEM?

D.A. Chichevatov¹, V.V. Kalentjev², A.E. Glukhov¹

¹Penza State University
40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

²Penza Regional Oncology Hospital
37a, Prospect Stroiteley, Penza, 440066, Russia

Abstract

Introduction. Gastric venous congestion (GVC) after total pancreatectomy (TP) remains a challenging condition which may result in stomach necrosis or bleeding. Here, we present a short series of TPs with two cases of GVC successfully managed by restoring the coronary vein outflow. **Material and Methods.** A total of 11 patients were eligible for our study due to stomach-preserving TP. The incidence of GVC and risk factors were estimated. **Results.** GVC was observed in 2 of 11 patients (18.2 %). The complication was successfully managed by the reconstruction of the gastric coronary vein. The regression model revealed that coronary vein ligation was the only significant predictor of GVC (OR=10.38 [3.97–27.94]). The risk of GVC with the preserved coronary vein was low (OR=0.12 [0.02–0.55]). No gastrectomy was required in both cases. **Conclusion.** GVC is a frequent complication of total pancreatectomies which may result in life-threatening conditions, such as stomach necrosis or bleeding. Gastric coronary vein reconstruction is a safe procedure which allows the surgeon to escape unnecessary gastrectomies.

Key words: total pancreatectomy, pancreatoduodenectomy, gastric venous congestion, gastric venous reconstruction.

ЖЕЛУДОЧНАЯ ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИИ: НАСКОЛЬКО ВАЖНА ЭТА ПРОБЛЕМА?

Д.А. Чичеватов¹, В.В. Калентьев², А.Е. Глухов¹

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
Россия, 440026, г. Пенза, Красная, 40

²Пензенский областной онкологический клинический диспансер
Россия, 440066, г. Пенза, пр-т Строителей, 37а

Аннотация

Введение. Желудочная венозная гипертензия (ЖВГ) после тотальной панкреатодуоденэктомии (ТП) остается серьезным осложнением, которое может привести к некрозу желудка или желудочному кровотечению. В настоящем исследовании мы приводим короткую серию ТП с двумя случаями ЖВГ, которая была успешно ликвидирована путем реконструкции левой желудочной (коронарной) вены. **Материал и методы.** В исследование включены 11 пациентов, перенесших ТП. Были проанализированы частота ЖВГ и факторы риска ее развития. **Результаты.** Желудочная венозная гипертензия возникла у 2 (18,2 %) из 11 пациентов. Осложнение было успешно ликвидировано путем редренирования левой желудочной вены. Регрессионный анализ показал, что только перевязка левой желудочной вены была значимым предиктором развития ЖВГ (ОШ=10,38 [3,97–27,94]). Риск ЖВГ при сохраненной левой желудочной вене был низким (ОШ=0,12 [0,02–0,55]). Ни в одном случае не потребовалась гастрэктомия или резекция желудка для ликвидации осложнения. **Заключение.** ЖВГ является частым следствием панкреатодуо-

денэктомии, которое может закончиться развитием жизнеугрожающих осложнений в виде желудочного кровотечения или некроза желудка. Реконструкция левой желудочной вены – безопасная процедура, позволяющая восстановить венозный кровоток в желудке и избежать вынужденных гастрэктомий.

Ключевые слова: панкреатэктомия, панкреатодуоденэктомия, желудочная венозная гипертензия, реконструкция вен желудка.

Introduction
Gastric venous congestion (GVC) after total pancreatectomy (TP) remains a challenging condition. Recently, Loos et al. [1] have reported a high rate (27.9 %) of this complication, which required total or partial gastrectomy. Since TP results in the utmost gastric venous deprivation, the subsequent stomach necrosis may be an expected dramatic event. Nevertheless, studies dedicated to GVC after TP are scarce. As noted in those studies, splenectomy (odds ratio of 2.14) and coronary vein resection (odds ratio of 5.49) were independent risk factors of GVC [1]. Whilst splenectomy is most often a default part of TP, the coronary vein transection should be avoided, given the high risk of GVC [1]. Unfortunately, the vein-sparing surgery is not possible every time, especially in the case of a pancreatic carcinoma with true invasion into the distal part of the portal vein and its tributaries. Here, we present a short series of TPs with two cases of GVC successfully managed by restoring the coronary vein outflow.

Material and Methods
Penza informational and analytical medical system identified 13 patients who underwent TP from 2015 to 2025. Of the 13 patients, 11 were eligible for our study because they had stomach-preserving TP, while

2 patients were excluded because they had undergone total and subtotal gastrectomy for cancer. The patients’ characteristics, surgery details and perioperative complications are presented in Table 1. The morbidity and mortality were assessed during the hospitalization and 30 days after.
All TP procedures were performed in a subtotal stomach-preserving manner with the resection of ½ of the antral part of the stomach. Given the splenic vein cut in all the cases, we sought to preserve at least one gastric vein: the coronary or the right gastroepiploic ones.
If required, arterial and venous vascular resections and reconstructions were implemented. All these techniques were performed under the optical magnification of 4 x, using microsurgical instruments and non-absorbable surgical sutures size 7-0 or 6-0.
The diagnosis of GVC was established intraoperatively on the basis of the following signs: (1) the stomach serosa’s cyanic color, (2) dilation of lesser (greater) gastric curvature veins, (3) edema of the stomach wall, (4) petechiae of the gastric serosa. No extra diagnostics were applied.

We used only a regression model to estimate the predictors’ impact and the grade of the GVC risk. The patients’ characteristics and surgery details played a role of potential predictors whereas the binary variable

Table 1/Таблица 1
The patients’ characteristics, surgery details, and perioperative complications
Характеристики пациентов, особенности операции и послеоперационные осложнения

Characteristic/Характеристика	Value/Значение
Sex (male/female)/Пол (мужской/женский)	6/5
Age/Возраст (q1-med-q3)	55.0 – 61.0 – 70.0
TNM: T3 – T4	9 – 2
TNM: N0 – N1 – N2	6 – 4 – 1
Pancreatic carcinoma/Протоковая аденокарцинома: G1 – G2 – G3	1 – 1 – 9
Neuroendocrine tumor/Нейроэндокринный рак: G1 – G2	1 – 1
Neoadjuvant chemotherapy/Неoadъювантная химиотерапия	2
Surgery details/Особенности операции	
PVR/ПВР:	8
- with direct anastomosis/с прямым анастомозом	5
- with prosthetic replacement/с протезированием	3
Arterial resection/Артериальные резекции: SMA – HA	2 – 1
Coronary vein preservation/Сохранение коронарной вены	9
Contemporary colon resection/Резекция ободочной кишки	3
Intraoperative GVC/Интраоперационная ЖВГ	2
Postsurgical complications/Послеоперационные осложнения	
Clavien–Dindo: Grade II – IIb – V	1 – 1 – 3

Notes: PVR – portomesenteric venous resection; SMA – superior mesenteric artery; HP – hepatic artery; created by the authors.
Примечания: ПВР – портomezентериальная венозная резекция; SMA – superior mesenteric artery/верхняя брыжеечная артерия; HP – hepatic artery/печеночная артерия; таблица составлена авторами.

“GVC” (yes, no) was an outcome. Therefore, a logistic regression was chosen.

All the statistical calculations were implemented using the freely available R programming language (v. 4.4.1) and the integrated developer environment RStudio 2024.09.1 Build 394 © 2009–2024 Posit Software, PBC. The descriptive statistics was estimated applying the basic built-in libraries of the RStudio. The values of $p < 0.05$ were considered significant when testing the hypotheses. The main outcome (GVC) was modeled by the Generalized Linear Regression Models. We applied the Bayesian math on the basis of the brms software library (Bayesian Regression Models using “Stan”, v. 2.21.0, <https://github.com/paul-buerkner/brms>).

Since the “GVC” might take only two qualitative values (levels), the Bernoulli probability density function with the logarithmic link-function were chosen for modeling the distribution of the dependent variable (logistic regression). While the regression model assumed individual variability (random-effects models), it could be multilevel with an individual intercept.

As we dealt with the study group of a small size ($n=11$), the Bayesian regression was considered preferable, since the Bayesian mathematical approach is more resistant to the phenomenon of small samples. Given the published information about odds ratios for coronary vein ligation considered a predictor, we used informative priors for this regression coefficient in our own model. The Bayesian framework implied interval assessment of variance.

Results

Five postsurgical complications were observed in the operated patients: one colonic anastomosis leakage resulted in the peritoneal sepsis, one case of the left hepatic lobe necrosis followed by liver failure, one eventration, one delayed gastric emptying, and one

severe pneumonia accompanied by respiratory failure. Only 8 of 11 patients were successfully discharged.

Gastric venous congestion was observed in 2 (18.2 %) of 11 patients. The baseline averaged risk of GVC (intercept only regression model) was as low as $OR=0.22$ [0.04–0.86] with a wide high-density interval (HDI). Neither of the univariate regression models revealed association between GVC and the sex, age, T, N, portomesenteric venous resection, and arterial resection. Only ligation (preservation) of the coronary vein significantly affected the GVC’s likelihood. According to leave-one-out (LOO) cross-validation, multilevel models with individual intercept were inferior to fixed effect only models (LOO-comparison: $elpd_diff=0.0$ vs $elpd_diff=-0.8$). Finally, two logistic regression models where “GVC” was considered the response variable, while the coronary vein ligation (the “CVL” variable) was the single predictor were fitted (Table 2).

In the model with weakly-informative priors the odds ratio for CVL was 23.33 [1.49–424.11]. The model with the informative prior which was calculated on the basis of two publications [1, 2], narrowed this considerable uncertainty significantly, with the GVC $OR=10.38$ [3.97–27.94]. The Bayesian R^2 for this model was 0.36 [0.02–0.76]. The risk of GVC, when the coronary vein was preserved, was low ($OR=0.12$ [0.02–0.55]). Posterior predictive check (Fig. 1) exhibits the limited prognostic ability of the model.

Whereas the two GVCs we observed developed during the surgical procedure, they were attended immediately. In both cases, the patients underwent portomesenteric resection with CVL. Gastrectomy for GVC was rejected in favor of stomach-preserving surgery, and venous reconstruction was performed. In the first case, the coronary vein stump was anastomosed to the left renal vein end-to-side (Fig. 2A). Figure 2B represents the enhanced CT image of this patient at postoperative

Table 2/Таблица 2

Regression models
Регрессионные модели

Family: Bernoulli; Links: mu=logit; Formula: GVC ~ 1 + CVL; Data: df (Number of observations: 11)/Распределение Бернулли; Функция связи: логит-преобразование; Модель: GVC ~ 1 + CVL; Количество наблюдений: 11

Draws: 4 chains, each of iter=4 000; warmup=2 000; thin=1; total post-warmup draws=8 000/Аргументы функции моделирования brm пакета brms: количество цепей=4; количество итераций в цепи=4000; период прогрева=2000 итераций; толщина цепи=1; выбрано после прогрева=8 000 итераций

Regression coefficients/Коэффициенты регрессии:

	Estimate/ Оценка параметра	SE	1-95 %	u-95 %	$\hat{R}$	Bulk_ESS	Tail_ESS
Intercept ^a /Константа	−2.37	1.04	−4.67	−0.62	1.00	3500	3074
$\beta_{CVL^a}/\beta_{CVL}$	3.15	1.46	0.40	6.05	1.00	3994	3578
Intercept ^b /Константа	−2.12	0.84	−3.91	−0.60	1.00	4886	4283
$\beta_{CVL^b}/\beta_{CVL}$	2.34	0.50	1.38	3.33	1.00	4530	4551

Notes: a-weakly informative prior (beta ~ normal (0.2)); b-informative prior (beta ~ normal (2.09, 0.51)); created by the authors.

Примечания: SE – стандартная ошибка оценки; 1–95 % – нижняя граница 95 % доверительного интервала; u-95 % – верхняя граница 95 % доверительного интервала; $\hat{R}$ – потенциальный коэффициент уменьшения масштаба; Bulk_ESS – эффективное количество выбранных значений для центральной части апостериорного распределения; Tail_ESS – эффективное количество выбранных значений для «хвостов» апостериорного распределения; a-weakly informative prior (beta ~ normal (0, 2))/слабоинформативное априорное распределение; b-informative prior (beta ~ normal (2.09, 0.51))/информативное априорное распределение; таблица составлена авторами.

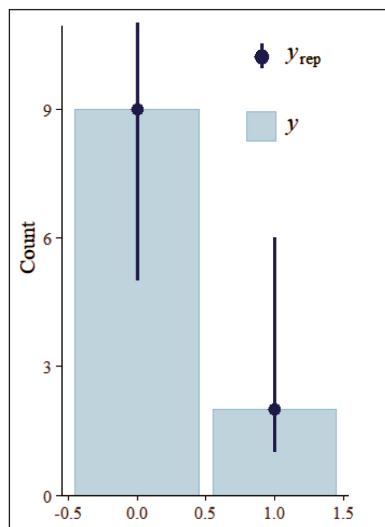


Fig. 1. Posterior predictive check: y – row values; y_{rep} – predicted values. Note: created by the authors
Рис. 1. Апостериорная проверка предиктивности модели: y – исходные данные; y_{rep} – прогнозируемые значения.
Примечание: рисунок выполнен авторами

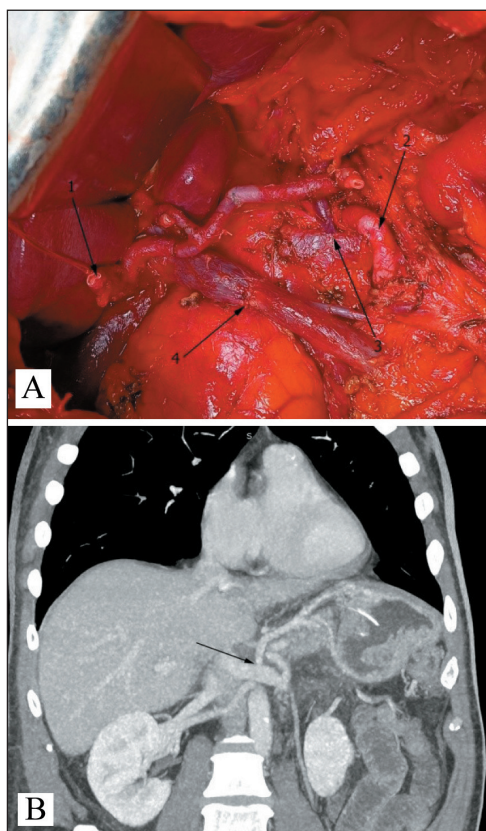


Fig. 2. A. TP with PMR: 1 – the stump of the common bile duct; 2 – SMA; 3 – the anastomosis of the gastric coronary vein to the left renal vein; 4 – the portomesenteric anastomosis. B. The CT scan of the same patient at postoperative day 7. The arrow points to the well-functioning venous anastomosis. Note: created by the authors
Рис. 2. А. ТП с ПБР: 1 – культя общего желчного протока; 2 – верхняя брыжечная артерия; 3 – анастомоз левой желудочной и левой почечной вен; 4 – портomezентериальный анастомоз. Б. КТ скан того же пациента на 7-е сут после операции. Стрелка указывает на хорошо функционирующий венозный анастомоз.
Примечание: рисунок выполнен авторами

day 7. In the second case, the anatomic features did not allow us to form a direct porto-caval anastomosis. The coronary vein re-draining was achieved by end-to-end anastomosis to the inverted right ovarian vein (Fig. 3). Both procedures were successful.

Discussion

Currently, GVC after TP is either a well-known or underestimated complication. It is expected to result in gastric venous infarction succeeded by the perforation and major peritoneal complications. Despite the ever-increasing rate of extended TPs, the relevance of GVC remains unclear. This ambiguity may be caused by only sparse publications that does not allow the preparation of a systematic review. As mentioned by Stoop et al. [2], their study “that investigated potential risk factors, outcome, and management of GVC among consecutive patients who underwent TP” was only the second one published.

The genuine rate of GVC still stays unknown. Referencing to other authors, Yamanaka et al. ranged the GVC incidence from 5.3 % to 27.9 % [3]. Stoop et al. [2] demonstrated the GVC incidence as high as 21 % among 268 consecutive patients. Since the latter was a large study, one may consider its results as sufficiently averaged and justified. What is more substantial, GVC has serious implications such as inevitable gastrectomies, increased morbidity and mortality rate [1, 2]. Stoop et al. [2] performed 29 subtotal or total gastrectomies in 57 patients to manage GVC. The authors declared 43.9 % of the major postoperative morbidity in this group, as well, that is almost twice as high as that in patients without GVC. Loos et al. [1] noted that 12 of 24 patients (50.0 %) who died after TP, had GVC.

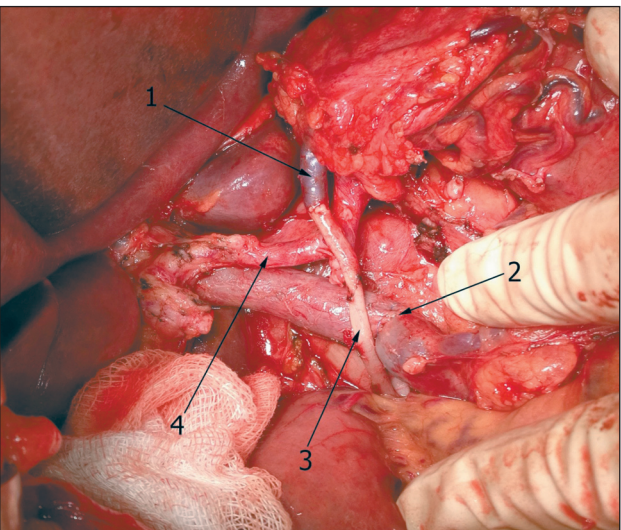


Fig. 3. TP with PMR: 1 – the gastric coronary vein; 2 – the portomesenteric anastomosis; 3 – the right gonadal vein; 4 – HA. Note: created by the authors
Рис. 3. ТП с ПБР: 1 – левая желудочная вена; 2 – портomezентериальный анастомоз; 3 – правая гонадная вена; 4 – печеночная артерия.
Примечание: рисунок выполнен авторами

Along with gastric venous infarction, bleeding may be another life-threatening side effect of GVC [3, 4]. Such hemorrhages may be massive and uncontrolled, requiring a total gastrectomy [3]. In the series of TPs performed by Nakao et al. [4], gastric bleeding developed in 5.3 % (2 of 38 patients). These were patients with no preservation of the stomach vein drainage. In one case, the hemostasis was achieved by re-draining the right gastroepiploic vein into the left ovarian one.

Undoubtedly, the risk factors of GVC are the point of a great surgical interest. As mentioned above, only several publications are available on this problem. Despite the evidence of the gastric veins deprivation playing a key role, this aspect requires a more detailed assessment. Some authors revealed splenectomy (odds ratio of 2.14) and coronary vein resection (odds ratio of 5.49) as independent risk factors [1]. Stoop et al. [2] identified an even higher risk (odds ratio of 11.9) of GVC considering the left gastric vein ligation as a predictor. The authors did not separate splenic and left gastric veins ligation as independent risk factors, since they were contemporary in their series. Apart from veins deprivation, the authors revealed some additional risk factors of GVC, such as portomesenteric venous resection (PVR). Several other factors like malignancy or perioperative chemo(radio)therapy were associated with GVC [2].

Hence, the careful handling and preservation of gastric veins becomes a crucial condition for the GVC prevention. Some authors even classified the TP procedures based on which venous basin was preserved [4]. They concluded that any functioning left or right gastric venous basin could prevent GVC. Other authors made the same inference, as well [5]. Recently, H. Lee and J. Lee have published their own classification of anatomic variants of the left gastric vein [6]. Knowing it makes preparation of the coronary vein more precise and careful. V. Bedin et al. [7] did appreciate this classification and interpreted preoperative 3D CT images according to it.

Unfortunately, vein-sparing surgery may not be technically possible due to the tumor volume. For example, in the series of TPs by Nakao et al. [4], the authors failed to save at least one venous basin in 18 of 38 patients. In such a case, only the venous drainage restoration appears the technique of choice, which has already been applied [4, 8]. Such an approach is not a conventional one, therefore, the corresponding publications are mostly case reports [5, 8]. Mehrabi et al. initiated an original study to evaluate the efficiency and safety of the venous reconstruction [9].

In our own series of TPs, the rate of GVC (18.2 %) was comparable to that reported previously [1–3]. No other variable, except the CVL, was revealed as

a significant predictor of GVC. Such an inference coincides with that reported by other authors, hence, this complication is expected to show high incidence.

We believe that the importance of sparing the gastric veins is evident. Unfortunately, the studies, where the authors estimate the risk of GVC after the ligation of gastric veins are not numerous. Technically, the coronary vein is thought to be the first if not a single candidate for sparing. For example, in the study by Nakao et al. [4] it is involved in the majority of cases. It is CVL that other authors estimated as a substantial predictor of GVC [1, 2]. What is a true risk of GVC after CVL? So far, we have encountered only two values mentioned in the literature: 5.5 times higher [1] and 12.0 times higher [2]. Our own assessment is close to that reported by Stoop et al. [2]. It matches the intuitive expectations based on the fact of the utmost venous outflow reduction.

Although stomach veins preservation has been proved to be important, it becomes a less realistic procedure as the rate of PVR increases (72.7 % in our short series). Not every time, but rather frequently a surgeon has to excise the exact portomesenteric segment, where the tributaries confluence. Under such circumstances, either gastrectomy or gastric veins restoration emerge as two alternatives which may help to prevent the life-threatening complications. We believe the latter is preferable, although seems more complex. The ligated and dilated coronary vein is usually a well-identified vessel which has a proper diameter. Even if there are local anatomical difficulties in the veins' connection, the gonadal vein may be used as a helpful surgical trick. This parietal vessel has a thick wall, an appropriate diameter, and it is invariable in the anatomical sense. It may be inverted and, being long enough, may reach the area of the surgical interest. Such a technique was described by Nakao et al. [4]. Thus, the current TPs are more aggressive and complex procedures, and GVC is respectively a more frequent important problem than it would have been expected.

Limitations

The low number of observations (n=11) caused the high variance and uncertainty of estimates. Nevertheless, application of the Bayesian mathematical approach, more resistant to the phenomenon of small samples, and usage of the informative prior allowed us to make a more precise inference.

Conclusion

GVC is a common complication of total pancreatectomies which may result in life-threatening conditions such as stomach necrosis or bleeding. Gastric coronary vein reconstruction is a safe procedure which allows escaping unwanted gastrectomies.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Loos M., Mehrabi A., Ramouz A., Contin P., Strobel O., Müller-Stich B.P., Mihaljevic A.L., Diener M.K., Schneider M., Berchtold C., Al-Saeedi M., Goepfert B., Mayer P., Feisst M., Hinz U., Weigand M.A., Hackert T., Büchler M.W. Gastric Venous Congestion After Total Pancre-

atectomy is Frequent and Dangerous. *Ann Surg.* 2022; 276(6): 896–904. doi: 10.1097/SLA.0000000000004847.

2. Stoop T.F., von Gohren A., Engstrand J., Sparrelid E., Gilg S., Del Chiaro M., Ghorbani P. Risk Factors, Management, and Outcome of Gastric Venous Congestion After Total Pancreatectomy: An Under-

estimated Complication Requiring Standardized Identification, Grading, and Management. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(12): 7700–11. doi: 10.1245/s10434-023-13847-z.

3. Yamanaka T., Araki K., Suzuki H., Osawa H., Shirabe K. Intraoperative severe gastric venous congestion during total pancreatectomy with replaced common hepatic artery: a case report. *Surg Case Rep*. 2024; 10(1): 184. doi: 10.1186/s40792-024-01983-x.

4. Nakao A., Yamada S., Fujii T., Tanaka H., Oshima K., Oshima Y., Iede K., Kobayashi H., Kimura Y., Kodera Y. Gastric venous congestion and bleeding in association with total pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25(2): 150–54. doi: 10.1002/jhbp.523.

5. Reddy R.C., Chaudhari V., Chopde A., Mitra A., Jaiswal D., Shrikhande S.V., Bhandare M.S. Gastric salvage after venous congestion during major pancreatic resections: A series of three cases. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2024; 28(1): 99–103. doi: 10.14701/ahbps.23-089.

6. Lee H., Lee J. Anatomic variations in the left gastric vein and their clinical significance during laparoscopic gastrectomy. *Surg Endosc*. 2019; 33(6): 1903–909. doi: 10.1007/s00464-018-6470-z.

7. Бедин В.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Михайлянц Г.С., Ланцынова А.В., Абрамов К.А. Роль левой желудочной вены в сохранении желудка при тотальной дуоденопанкреатэктоми в

модификации Боткинской больницы. *Московский хирургический журнал*. 2023; (1): 18–26. [Bedin V.V., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Mikhaylants G.S., Lantsynova A.V., Abramov K.A. The role of the left gastric vein in the preservation of the stomach during total duodenopancreatectomy in the modification of Botkin Hospital. *Moscow Surgical Journal*. 2023; (1): 18–26. (in Russian)]. doi: 10.17238/2072-3180-2023-1-18-26. EDN: LYZWFM.

8. Hackert T., Weitz J., Büchler M.W. Reinsertion of the gastric coronary vein to avoid venous gastric congestion in pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(4): 368–70. doi: 10.1111/hpb.12321.

9. Mehrabi A., Loos M., Ramouz A., Dooghaie Moghadam A., Probst P., Nickel F., Schaible A., Mieth M., Hackert T., Büchler M.W. Gastric venous reconstruction to reduce gastric venous congestion after total pancreatectomy: study protocol of a single-centre prospective non-randomised observational study (IDEAL Phase 2A) – GENDER study (Gastric vE-Nous Drainage Reconstruction). *BMJ Open*. 2021; 11(10): e052745. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052745.

Поступила/Received 20.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 29.09.2025

Принята к публикации/Accepted 31.10.2025

ABOUT THE AUTHORS

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

Vyacheslav V. Kalentjev, MD, MSc, Surgeon, Department of Surgery, Penza Regional Oncology Hospital (Penza, Russia).

Artem E. Glukhov, MD, MSc, Assistant, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry A. Chichevatov: the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

Vyacheslav V. Kalentjev: drafting the article and revising it critically for important intellectual content.

Artem E. Glukhov: drafting the article and revising it critically for important intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Калентьев Вячеслав Викторович, абдоминальный хирург, Пензенский областной онкологический клинический диспансер (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 3235-6383.

Глухов Артем Евгеньевич, ассистент кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 9136-7827.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чичеватов Дмитрий Андреевич: концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных.

Калентьев Вячеслав Викторович: написание статьи и ее критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания.

Глухов Артем Евгеньевич: написание статьи и ее критический пересмотр на предмет важного 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.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-113-127
УДК: 616.34-006.6-056.7



Для цитирования: Янус Г.А., Иевлева А.Г., Малыгин А.Ю., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Моногенная предрасположенность к развитию колоректального рака: особенности канцерогенеза и трансляционные аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 113–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-113-127
For citation: Yanus G.A., Iyevleva A.G., Malygin A.Yu., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Imyaninov E.N. Monogenic predisposition to colorectal cancer: features of carcinogenesis and translational aspects. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 113–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-113-127

МОНОГЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

Г.А. Янус^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, А.Ю. Малыгин², Е.Н. Суспицын^{1,2},
С.Н. Алексахина², Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся сведений о наследственных разновидностях колоректального рака. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, включались публикации с января 2002 г. по октябрь 2025 г. Из 3 000 найденных исследований 79 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** На долю известных наследственных разновидностей приходится до 4–5 % всех случаев колоректального рака. Помимо семейного аденоматозного полипоза, синдрома Линча и *MUTYH*-ассоциированного полипоза, можно выделить еще как минимум 15 более редких нозологических форм наследственного рака толстой кишки (РТК). Каждое из этих заболеваний отличается своеобразием клинической картины и биологической природы. Эти особенности обуславливают отличия в подходах к профилактике и лечению разных форм наследственного РТК. В отличие от большинства опухолевых синдромов других локализаций, для которых характерен аутосомно-доминантный тип наследования, некоторые разновидности РТК наследуются по аутосомно-рецессивному механизму. Изучение наследственного РТК способствует разработке новых подходов к терапии спорадических опухолей толстой кишки, имеющих соматические повреждения в тех же генах. **Заключение.** В обзоре представлены подробные сведения о генетических причинах, механизмах канцерогенеза и клинических особенностях как хорошо известных, так и недавно открытых типов наследственного РТК.

Ключевые слова: наследственный колоректальный рак, генетическая предрасположенность, полипоз толстой кишки, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз (САП), *MUTYH*-ассоциированный полипоз (МАП), микросателлитная нестабильность, гипермутабельные опухоли, канцерогенез, трансляционные исследования.

MONOGENIC PREDISPOSITION TO COLORECTAL CANCER: FEATURES OF CARCINOGENESIS AND TRANSLATIONAL ASPECTS

G.A. Yanus^{1,2}, A.G. Iyevleva^{1,2}, A.Yu. Malygin², E.N. Suspitsin^{1,2},
S.N. Aleksakhina², E.N. Imyanitov^{1,2,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University

2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

²N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology

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

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Objective: to summarize existing information on hereditary types of colorectal cancer. **Material and Methods.** A literature search was conducted in the Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases, including publications from January 2002 to October 2025. Out of 3000 studies found, 79 were used to write this systematic review. **Results.** Well-known hereditary colorectal cancer (CRC) varieties account for up to 4–5 % of all colorectal cancer cases. In addition to familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, and *MUTYH*-associated polyposis, at least 15 other, rarer nosological forms of hereditary CRC can be identified. Each of these diseases has a distinct clinical presentation and biological nature. These characteristics lead to differences in approaches to the prevention and treatment of various hereditary CRC subtypes. Unlike most hereditary tumor syndromes of other sites, which are typically autosomal dominant, some types of CRC are inherited via an autosomal recessive mechanism. The study of hereditary CRC contributes to the development of new approaches for treating sporadic colorectal tumors with somatic mutations in the same genes. **Conclusion.** This review provides detailed information on the genetic causes, mechanisms of carcinogenesis, and clinical features of both well-known and recently discovered types of hereditary CRC.

Key words: colorectal neoplasms, genetic predisposition to disease, colonic polyps, lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, microsatellite instability, mutation burden, carcinogenesis, translational medical research.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – один из лидирующих типов злокачественных новообразований в развитых странах, занимающий 2–3-е место по заболеваемости в мире. В России вероятность заболеть раком толстой кишки (РТК) в течение жизни составляет порядка 3 %. Данные наиболее масштабных близнецовых исследований свидетельствуют о том, что в рамках одной популяции вклад наследственных факторов в индивидуальную вариативность величины риска колоректального рака достигает 40 %. Тем не менее при анализе «последовательных» случаев РТК при помощи таргетного или экзомного секвенирования выявлено, что на известные наследственные разновидности РТК в совокупности приходится порядка 4–5 % всех опухолей данной локализации. Эпидемиологические исследования показывают, что примерно такая же доля случаев может быть связана с неоткрытыми разновидностями наследственного РТК [1]. За последние 10 лет выявлено не менее 5–6 новых генов РТК (*RPS20*, *RNF43*, *NTHL1*, *MSH3*, *MBD4*, возможно, *MLH3*), включая 4 рецессивные разновидности наследственного РТК. Надо отметить, что для КРР, в отличие от наследственных опухолевых синдромов других локализаций, характерна высокая доля аутосомно-рецессивных

наследственных нозологических форм. Эта черта РТК была предсказана еще в 2002 г. на основе эпидемиологического изучения семейных случаев [2]. Особенности молекулярного патогенеза различных вариантов наследственного РТК имеют непосредственное значение для разработки адекватных мер их профилактики и специфических подходов к лечению. В обзоре представлены сведения о механизмах канцерогенеза, клинических свойствах, диагностике и лечении самых известных и более редких типов наследственных РТК (см. табл. 1 «Наследственные разновидности рака толстой кишки» в приложении электронного варианта статьи). В обзор вошли описания всех известных на момент подготовки публикации моногенных форм наследственного РТК. В работу не включены синдромы, для которых РТК не входит в число основных опухолевых проявлений, а также заболевания с повышенным риском РТК, обусловленным хроническим воспалительным состоянием ткани кишки.

Семейный аденоматозный полипоз (САП) и *AXIN2*-ассоциированный полипоз-олигодонтия

В случае типичного и тяжелого течения САП сопровождается формированием сотен или даже

тысяч аденоматозных полипов слизистой толстой кишки – обычно в подростковом возрасте, хотя иногда выраженный полипоз наблюдается и у детей. Без лечения это состояние практически неизбежно ведет к развитию РТК, средний возраст начала заболевания – около 40 лет. Неудивительно, что этот синдром, ответственный за развитие примерно 1 % всех случаев РТК, был впервые отмечен клиницистами и патоморфологами еще в XIX веке. Очень рано сформулировано представление об аутосомно-доминантном типе наследования САП, изучен гистологический фенотип полипов, охарактеризован вариант течения САП с яркими внекишечными проявлениями (остеомы, фибромы, липомы, десмоидные опухоли, фолликулярный рак щитовидной железы, стоматологические и офтальмологические проявления – синдром Гарднера), начали развиваться подходы к риск-редуцирующей хирургии. Каузативный локус САП выявлен в 1991 г. усилиями двух научных коллективов. Им оказался ген *APC* – важный компонент сигнального каскада WNT-beta-catenin, входящий в состав белкового комплекса, удерживающего бета-катенин от транспортировки в ядро клетки до получения клеткой сигнала к пролиферации. Важно, что мутации этого же гена в подавляющем большинстве случаев лежат в основе формирования спорадических тубулярных аденом. Для *APC*-ассоциированного РТК характерна хромосомная нестабильность, при этом для разных этапов опухолевой прогрессии свойственно возникновение различных хромосомных мутаций. Стоит отметить, что механизм возникновения хромосомной нестабильности в *APC*-ассоциированных неоплазмах толстой кишки не вполне раскрыт (по-видимому, он связан с не зависящими от WNT-сигналинга дополнительными функциями *APC*), но обычно не связан с дефектом гомологичной рекомбинации. Интересно, что в рамках типичного пути колоректального канцерогенеза утрата второй копии *APC* – позднее событие, которому обычно предшествует возникновение мутаций в генах *KRAS*, *FBXW7* и *TP53*; иногда потеря *APC* происходит в субклоне гетерогенной опухоли толстой кишки [3]. Еще одна необычная черта САП состоит в том, что полностью инактивирующие наследственные мутации в гене *APC* нередко ассоциированы с легкой, «аттенуированной» формой синдрома, проявляющейся олигополипозом (десятки полипов) и ~70 % риском РТК в течение жизни. Связано это с тем, что на ранних этапах опухолевой прогрессии остаточная активность *APC* дает опухолевым клеткам дополнительное селективное преимущество [4]. За счет постепенного накопления мутаций в других генах каскада (например, *FBXW7*) осуществляется тонкая настройка нужной степени активации бета-катенина. Наследственные мутации в последнем экзоне *APC* (вовлекающие 1 309 кодон и примерно 200 кодонов к 3' от него) ассоциированы с наиболее

выраженным полипозом. Существуют регионы гена, мутации в которых связаны с повышенным риском десмоидных опухолей или других внекишечных проявлений. К сожалению, использовать эти сведения в клинической практике следует с осторожностью, т.к. даже у носителей одной и той же мутации внутри одной семьи проявления САП могут значительно варьировать по своей тяжести. Интересно, что несколько точковых мутаций в промоторе 1В гена *APC* ассоциированы с особым фенотипом, характеризующимся полипозом и раком желудка на фоне полного отсутствия колоректальных полипов или олигополипоза кишки. Несмотря на длительную историю изучения, до сих пор появляются важные работы, по-новому освещающие биологические основы САП и обладающие определенным трансляционным потенциалом. Современные исследования полипоза и спорадических тубулярных аденом показали, в частности, что на ранних этапах развития аденомы большое значение имеет активация сигнального каскада арахидоновой кислоты, а также секреция клетками с дефектом *APC* антагонистов WNT: эти молекулы стимулируют дифференцировку неизменных стволовых клеток вокруг [5, 6]. Интересно, что, по-видимому, подобный механизм действует и при САП: предопухолевые клетки с меньшей внешней зависимостью от WNT-сигналинга способны снизить пролиферативную активность соседних клеток [6]. Давно известно, что высокие дозы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) способны несколько затормозить прогрессирование аденом в рамках семейного аденоматозного полипоза. Установление роли антагонистов WNT также открывает перспективы разработки химиопрофилактических подходов к лечению полипоза [5].

К сожалению, приходится констатировать, что на данный момент единственным эффективным способом предотвратить развитие множественных злокачественных новообразований у больных САП остается профилактическая колэктомия/колпроктэктомия. Важно, что переход полипов в РТК на фоне САП не ускоряет свой темп по сравнению со спорадическими аденомами: до 20 лет РТК наблюдается лишь в 1,3 % случаев САП. Эндоскопическое исследование клинически бессимптомным носителям патогенных мутаций рекомендуется проводить с раннего подросткового возраста и повторять один раз в 1–2 года в зависимости от интенсивности полипоза. Если полипы <0,5 см обладают сравнительно низким риском малигнизации, то появление полипов >1 см в диаметре в интервальный период между эндоскопическими обследованиями – повод планировать оперативное вмешательство. Считается, что наличие >1000 полипов и/или высокодиспластичных аденом, косвенные признаки озлокачествления (появление клинических симптомов, таких как кишечные кровотечения)

никак не позволяют контролировать процесс прогрессирования эндоскопически и требуют проведения колэктомии в более срочном порядке. Таким образом, объем и оптимальный возраст проведения операции также диктуются не формальными пороговыми возрастными значениями, а количеством и размером выявленных при эндоскопии полипов [7–9]. В связи с наличием эффективной стратегии контроля колоректальных проявлений САП все большее значение для этой категории пациентов стали приобретать опухолевые поражения тонкой кишки, а также десмоидные опухоли.

Помимо APC, в состав белкового комплекса, удерживающего бета-катенин в цитоплазме, входит белок AXIN2. Подобно APC, он является опухолевым супрессором, препятствующим автономной, не опосредованной внеклеточными сигналами, активации сигнального каскада WNT-beta-catenin: активация данного каскада связана с перемещением бета-катенина в ядро клетки и стимуляцией этим белком ряда транскрипционных факторов. В начале 2000-х гг. установлено, что мутации в гене *AXIN2* ассоциированы с редчайшей разновидностью аттенуированного полипоза, сочетающегося с олигодонтией [10]. Количество выявленных случаев этого заболевания к настоящему времени измеряется примерно двумя десятками. Полипоз наблюдался у 91 % носителей инактивирующих мутаций в этом гене, а частота развития РТК составила приблизительно 40 %. У 60 % больных наблюдалась множественная агенезия зубов [11]. Так как полипоз являлся критерием отбора большинства индексных случаев на диагностику мутаций в гене *AXIN2*, полученные данные о пенетрантности этих мутаций могут быть завышены. Бессимптомным носителям патогенных мутаций в гене *AXIN2* рекомендуется регулярное проведение колоноскопии, начиная с 25–30 лет – один раз в 2–3 года при отсутствии полипов и один раз в 1–2 года при выявлении полипоза; хирургическое лечение при невозможности эндоскопической санации кишки [9].

Синдром Линча (СЛ) и синдром Тюрко

Первые представленные в медицинской литературе случаи синдрома Линча были выявлены вследствие выраженной семейной истории рака эндометрия, рака желудка и рака толстой кишки. Открытие молекулярной основы синдрома тесно связано с обнаружением особого гипермутабельного подтипа КРР, изучением механизмов репарации ДНК в дрожжевых клетках, а также исследованиями founder-популяций Финляндии и Ньюфаундленда. На долю СЛ приходится порядка 0,5–3,5 % случаев КРР: это заболевание демонстрирует неполную пенетрантность и проявляется обычно в более позднем возрасте, чем САП, поэтому ряд популяций (евреи-ашкеназы, финны, франко-канадцы Ньюфаундленда) демонстрирует наличие

этноспецифичных founder-мутаций в генах СЛ, обладающих относительно высокой локальной популяционной частотой [12]. Синдром Линча оказался связан с наследственными мутациями в 4 генах репарации неспаренных оснований ДНК: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. Кроме того, крупные делеции, захватывающие 1–2 последних экзона гена *EPCAM*, располагающегося в непосредственном соседстве от 5' конца локуса *MSH2*, приводят к метилированию промотора *MSH2*, прекращению экспрессии этого белка и транскрипции нефункционального гибридного транскрипта *EPCAM-MSH2* [13]. Риск РТК, ассоциированный с мутациями в генах *MSH2* (*EPCAM*) и *MLH1*, составляет порядка 40–50 % в течение жизни. Он существенно выше, чем риск, связанный с носительством повреждений в генах *MSH6* и *PMS2*, т.к. функции *MSH6* может частично заместить ген *MSH3*, а *PMS2* – гены *MLH3* и *PMS1*. В свою очередь, биаллельные повреждения генов *MSH3* и *MLH3* ассоциированы со специфическими разновидностями полипоза, отличающимися от синдрома Линча, а повреждения *PMS1*, по-видимому, не связаны с повышенным онкологическим риском.

Система репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch DNA repair, MMR) отвечает за устранение некомплементарных участков между основаниями двойной цепи ДНК. Наиболее важна работа этой системы сразу после копирования (репликации) участка генома ДНК-полимеразой, допускающей некоторое количество ошибок. В результате наследственной или приобретенной недостаточности этой системы в опухолевом геноме в ходе каждого цикла деления накапливается множество точковых мутаций, а области, наиболее сложные для копирования полимеразой, демонстрируют особенно большое количество неустраненных повреждений. К таким участкам генома относятся микросателлитные повторы, непрерывные повторения одного или нескольких нуклеотидов: в них происходят делеции или инсерции за счет неустраненных последствий феномена «соскальзывания» полимеразы. На детекции подобных мутаций в наиболее информативных микросателлитных повторах основывается метод скринингового выявления опухолей с микросателлитной нестабильностью (high-level microsatellite instability, MSI-H). Альтернативный диагностический подход – анализ потери ядерной экспрессии белков MMR (MMR-deficiency, dMMR) посредством иммуногистохимического исследования (ИГХ). Паттерн потери экспрессии при ИГХ также помогает идентифицировать поврежденный ген. Большинство спорадических MSI-H/dMMR РТК возникают вследствие биаллельного метилирования промотора гена *MLH1* в рамках т.н. зубчатого пути канцерогенеза, характерного для пожилых больных, или в результате двойных точковых соматических мутаций в генах MMR [14].

Ранее определение MSI-H и/или dMMR рекомендовалось при наличии определенных критериев, позволяющих заподозрить у пациента синдром Линча. Гипермутабельность опухолей, ассоциированных с недостаточностью системы MMR, связана с высокой эффективностью иммунотерапии в контексте лечения метастатического и местнораспространенного РТК, поэтому сейчас определение MSI-H и/или dMMR является рутинной процедурой, выполняемой во всех случаях РТК. В настоящий момент более спорным моментом можно считать установление критериев для диагностики СЛ при обнаружении MSI-H/dMMR. Хотя для СЛ характерен ранний возраст манифестации РТК, порядка 5–15 % случаев возникают после 70 лет [15]. Вместе с тем, среди MSI-H/dMMR опухолей толстой кишки, впервые возникших у пациентов старше 65 лет, доля наследственных повреждений генов системы MMR ничтожна [16]. В ведущих зарубежных руководствах рекомендуется проводить тестирование на СЛ всем больным с MSI-H/dMMR РТК и раком эндометрия (за исключением пациентов с гиперметилированием промотора *MLH1*/мутацией в гене *BRAF*), что пока расходится с реальной практикой [9, 17].

Второе название синдрома Линча, наследственный неполипозный рак толстой кишки, может отчасти ввести в заблуждение: хотя выраженного полипоза в рамках СЛ действительно не наблюдается, считается, что РТК в контексте СЛ может развиваться в русле трех основных путей канцерогенеза, два из которых предполагают возникновение РТК из аденоматозных полипов [18]. Часть опухолей, как и в случае с *APC*, демонстрирует потерю второго аллеля на поздних этапах канцерогенеза, но чаще утрата неизменной копии гена происходит на начальных этапах развития опухоли. Из-за ускоренного накопления мутаций даже маленькие полипы могут претерпеть злокачественную трансформацию очень быстро, за несколько лет; кроме того, существует механизм малигнизации непосредственно клеток кишечной крипты, минуя стадию тубулярной аденомы. Этот путь особенно характерен для MSI-H/dMMR РТК с соматическими мутациями в гене бета-катенина, *CTNNB1*. В свою очередь, эти мутации характерны для *MLH1*-ассоциированного СЛ, что обусловлено соседством *CTNNB1* и *MLH1* на 3 хромосоме и одновременной потерей гетерозиготности локуса по механизму, предполагающему замещение копии локуса «дикого типа» второй мутантной копией [19].

В основе профилактических мер в отношении РТК при СЛ лежит регулярное проведение колоноскопии, начиная с 20–25 лет в случае мутаций в *MSH2* и *MLH1* (до 25 лет РТК развивается лишь у 1 % больных СЛ) и с 35 лет в случае повреждений в генах *MSH6* и *PMS2* [9, 17]. Дискуссионным остается вопрос о частоте, с которой следует проводить эндоскопическое исследование. Судя по

результатам нескольких крупных исследований, сокращение интервала между обследованиями с 3 до 1 года мало или вообще не влияет на продолжительность жизни пациентов, а количество выявленных «интервальных» раков, возможно, даже увеличивается при более частых обследованиях [20, 21]. Авторы исследования, показавшего последний результат, объясняют свое парадоксальное наблюдение гипердиагностикой: возможно, некоторые новообразования, формально относимые к злокачественным, могут в рамках СЛ самопроизвольно регрессировать за счет элиминации иммунной системой [21]. Трудно, впрочем, оспаривать факт того, что регулярный эндоскопический скрининг толстой кишки и гинекологические обследования носителей патогенных мутаций в генах MMR в целом снизили смертность больных от РТК и рака эндометрия. Вследствие этого на первое место в ряду причин смерти больных СЛ теперь выходят внекишечные и внematочные новообразования [22].

Сведения о частоте выявления полипов при СЛ сильно варьируют в разных исследованиях [23]. Одной из причин отличий могут быть макроскопические особенности полипов при СЛ: они представляют собой уплощенные малозаметные образования, которые трудно выявить при неадекватной подготовке к исследованию, недостаточном опыте специалиста и/или с помощью субоптимальной аппаратуры и устаревших методик [23, 24].

Так же, как и в случае САП, длительный (>10 лет) прием НПВС снижает риск РТК при синдроме Линча [25]. На данный момент европейские и американские рекомендации признают целесообразным у носителей мутаций применять профилактический ежедневный прием НПВС (аспирина) в минимальной дозе 75–100 мг или выше [9, 17].

Биаллельное повреждение генов СЛ приводит к развитию тяжелого мультиопухолевого синдрома – конститутивной недостаточности системы репарации неспаренных оснований ДНК (constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD) или синдрома Тюрко. Это состояние впервые было описано франко-канадским педиатром Тюрко, наблюдавшим двух подростков, брата и сестру, страдающих сочетанием полипоза толстой кишки и глиобластомы. Действительно, в отличие от единичных полипов или неполипозных повреждений кишки у гетерозиготных носителей мутаций в генах MMR (СЛ), у гомозигот/компаунд-гетерозигот (CMMRD) рак развивается на фоне полипоза. Патоморфологически отдельные полипы при CMMRD отличаются теми же особенностями, что и при синдроме Линча, но возраст возникновения этих образований намного более ранний, а количество полипов может достигать нескольких десятков, обычно до сотни [26]. При этом состоянии феномен микросателлитной нестабильности в той или иной степени характерен для всех клеток организма: существуют методики выявления по-

добных поликлональных дефектов [26]. Повышенная склонность к образованию мутаций во всех тканях обуславливает возникновение у больных самых разных неоплазм помимо глиобластом и полипоза [26]. Характерная черта таких пациентов – наличие на коже пятен цвета «кофе с молоком» вследствие соматических мутаций в гене *NF1* (этот опухолевый супрессор обладает крупным размером и легко инактивируется транжирующими повреждениями). При CMMRD может наблюдаться крайне высокая мутационная опухолевая нагрузка (>100 мутаций на миллион пар оснований, «ультра-гипермутабельность»), вызванная присутствием сочетанных мутаций в генах корректирующих полимераз *POLE* или *POLD1* [26]. При CMMRD обычно наблюдается менее 100 аденоматозных полипов, могут встречаться и единичные «зубчатые» образования, возникающие в детском возрасте. Как правило, несмотря на интенсивные меры скринингового характера, пациенты погибают от первично-множественных неопластических процессов в возрасте до 20 лет: наименьшая средняя продолжительность жизни наблюдается у больных с биаллельными дефектами гена *MSH2*, наибольшая – у пациентов с инактивацией гена *PMS2* [26]. Интересно, что в результате биаллельного носительства гипоморфных мутаций в генах MMR развивается атипично протекающая CMMRD, по клинике более напоминающая синдром Линча: опухолевые проявления (в т.ч. полипы, иногда множественные, и РТК) при подобных состояниях возникают обычно у молодых взрослых [27].

Гипермутабельные аутосомно-рецессивные аденоматозные полипозы толстой кишки: *MUTYH*, *NTHL1*, *MBD4*, *MSH3*, *MLH3*

В 2002 г. в ходе исследования большой семьи, чья родословная соответствовала аутосомно-рецессивному типу наследования предрасположенности к РТК на фоне умеренного аденоматозного полипоза, был выявлен необычный паттерн соматических мутаций – обогащение замен вида G:C>A:T. У пациентов обнаружена наследственная биаллельная инактивация гена *MUTYH*, участвующего в эксцизионной репарации оснований ДНК, а именно элиминации 8-оксо-гуанина, основного продукта окисления ДНК (8-оксо-гуанин комплементарен как цитозину, так и аденину). В популяциях европейского происхождения на долю *MUTYH*-ассоциированного полипоза (МАП) приходится порядка 0,2–0,4 % случаев РТК, в то время как у больных азиатского и африканского происхождения МАП в целом встречается редко (за исключением региональных исключениями). Это связано с относительно высокой частотой гетерозиготного носительства древних пан-европейских founder-мутаций p.Y179C и p.G396D в европейских популяциях [28, 29]. В течение жизни риск РТК у больных МАП зависит от генотипа, но в случае

двух полностью инактивирующих мутаций достигает 80–90 %, средний возраст больных на момент диагноза РТК не превышает 50 лет [30].

Для МАП характерны присутствие полипов и повышенное число соматических мутаций. Большинство полипов – аденоматозные, но часто встречаются зубчатые и реже – гамартонные полипы. Пути канцерогенеза при МАП недостаточно охарактеризованы. Полипоз при МАП редко бывает выраженным, а развитие РТК возможно даже на фоне менее чем 10 наблюдаемых полипов. Это ставит под вопрос сложившуюся практику ориентироваться при МАП, а также и при других редких гипермутабельных полипозах на количество и локализацию полипов при определении порядка профилактических мероприятий [30]. В настоящее время при МАП рекомендуется начинать регулярные эндоскопические исследования (ежегодно или 1 раз в 2 года) с 18-летнего возраста, принимая решение о колэктомии на основе эндоскопических находок [7, 8]. Рекомендации NCCN предполагают начало скрининга не позднее 25–30 лет (или ранее в случае выраженного семейного анамнеза) с той же периодичностью [9]. Хотя спектр внекишечных опухолей при МАП, в отличие от CMMRD, достаточно ограничен, повышенному накоплению оксидативных повреждений ДНК подвержены самые разные клетки [31]. Общебиологический интерес представляет, например, недавнее сообщение о приблизительно четырехкратном повышении доли мутаций *de novo* у детей, рожденных от пациентов, страдающих МАП [32]. *MUTYH*-ассоциированные РТК демонстрируют повышенную мутационную нагрузку, причем по эволюционным причинам аминокислотные замены, связанные с оксидативным повреждением ДНК, оказываются существенно более иммуногенными, чем «среднестатистические» миссенс-мутации [33]. На данный момент опубликовано три сообщения об успешной иммунотерапии больных МАП (2 случая РТК, 1 случай рака желудка) [33–35].

Позже были охарактеризованы два других рецессивных синдрома, связанных с нарушением компонентов системы эксцизионной репарации оснований ДНК: *NTHL1*-ассоциированный полипоз толстой кишки, рак эндометрия и рак молочной железы, а также *MBD4*-ассоциированный полипоз толстой кишки, увеальная меланома и острый лейкоз [36, 37]. Изучение этих заболеваний затруднено их чрезвычайной редкостью [38]. Ведется интенсивный поиск новых генов РТК среди других компонентов системы эксцизионной репарации ДНК: например, достаточно перспективным кандидатом представляется ген *NEIL1*. В самом деле, в нескольких семьях было обнаружено моно- и биаллельное носительство инактивирующих мутаций в гене *NEIL1* у больных полипозом и/или РТК, а в опухолях больных с биаллельной инактивацией *NEIL1* наблюдались особенности мутационного

спектра, в целом объяснимые инактивацией этой гликозилазы [39].

Соматические биаллельные мутации в гене *MSH3*, минорном гене *MMR*, могут оказаться ассоциированными с особой разновидностью микросателлитной нестабильности, затрагивающей тетрануклеотидные повторы, «elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats» (EMAST). Это обусловлено тем, что белковый комплекс *MSH2/MSH3* по сравнению с основным, *MSH2/MSH6*, распознает более протяженные участки некомплементарной ДНК. Методические подходы к определению EMAST пока недостаточно разработаны, что, вероятно, является причиной большого разброса частоты этого явления при РТК (11–64 %) [40]. Некоторыми исследователями ставится под сомнение само существование EMAST как биологически релевантного события, а не случайного сочетания соматических мутаций. Важным аргументом в пользу «реальности» EMAST послужил факт обнаружения двух семейных случаев биаллельных мутаций в гене *MSH3* у больных аденоматозным полипозом и раком толстой кишки. В исследованном опухолевом материале от этих пациентов действительно удалось продемонстрировать EMAST [41]. Стоит отдельно подчеркнуть, что EMAST не является предиктором эффективности иммунотерапии, по крайней мере, если данное явление не сочетается с «классической» микросателлитной нестабильностью [42]. С момента первоначального сообщения о новом синдроме были идентифицированы лишь несколько больных *MSH3*-ассоциированным полипозом, поэтому о нюансах течения РТК, возникающего в контексте данного синдрома, пока ничего не известно [43, 44].

Еще в большей степени дискуссионным остается пока статус биаллельных наследственных мутаций в гене *MLH3*, еще одном минорном гене системы *MMR*. Установлено, что белковый комплекс *MLH1/MLH3* играет важную роль в обеспечении кроссинговера и созревании половых клеток: неудивительно, что биаллельные повреждения *MLH3* ассоциированы с бесплодием. Благодаря относительно высокому распространению в финской популяции инактивирующей founder-мутации в этом гене, исследователям из этой страны удалось обнаружить связь *MLH3* также и с полипозом/РТК [45]. У некоторых гетерозиготных носителей инактивирующих мутаций также наблюдается полипоз и РТК [45]. В опухолях больных *MLH3*-ассоциированным полипозом не было выявлено ни каких-либо вариантов микросателлитной нестабильности, ни иных специфичных для данного состояния мутационных профилей.

На данный момент для носителей биаллельных повреждений *NTHL1*, *MLH3* и *MSH3* рекомендовано регулярное проведение колоноскопии, начиная с 25–30 лет один раз в 2–3 года при отсутствии

и один раз в 1–2 года при выявлении полипов (NCCN); либо рекомендации, аналогичные МАП [8, 9]. Несколько более ранний возраст начала эндоскопических обследований (18–20 лет), возможно, требуется носителям биаллельных мутаций в гене *MBD4* [9].

Гипермутабельный аутосомно-доминантный полипоз и РТК: дефект корректирующей функции полимераз *POLE* и *POLD1*

Вскоре после того, как полноэкзомное/полногеномное секвенирование стало доступным для масштабных исследовательских работ, в ходе проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA) в колоректальных опухолях была описана новая категория гипермутабельных РТК – *POLE*-ассоциированный РТК. В самом деле, опухоли с соматическими и наследственными мутациями в генах полимераз, обладающих корректирующей активностью, *POLE* и *POLD1*, демонстрируют колоссальную мутационную опухолевую нагрузку, обуславливающую их высокую чувствительность к иммунотерапии [46]. Следует отметить, что наследственные мутации в генах *POLE/POLD1* встречаются примерно в 0,1 % РТК, а соматические – значительно чаще (2,4 % РТК). Наследственные мутации в гене *POLE* ассоциированы с аттенуированным аденоматозным полипозом, повышенным риском РТК, рака двенадцатиперстной кишки, возможно – глиом, рака яичников; мутации в гене *POLD1* ассоциированы с наследственным РТК и/или полипозом и раком эндометрия [47].

Известные на данный момент патогенные мутации *POLE* и *POLD1* затрагивают исключительно экзонуклеазный домен данных генов (кодоны 268–471 и 304–517 соответственно) [48]. Таким образом, источником мутаций становится сама деятельность ДНК-полимеразы, чей корректирующий домен оказывается инактивирован мутацией или даже, в случае некоторых мутаций, активно создает дополнительные дефекты. Эффекты мутаций *POLE* реализуются по механизму «gain of function», поэтому в опухолевых клетках обычно не происходит потери второго, неизменного аллеля гена [49]. Для *POLD1* ситуация иная, так как белок дикого типа отчасти способен корректировать ошибки, совершаемые мутантной копией *POLD1* при копировании ДНК: в *POLD1*-ассоциированных опухолях обычно наблюдается потеря гетерозиготности [50]. Функция исправления ошибок полимераз *POLE* и *POLD1*, лишенных собственной корректирующей активности, реализуется в основном системой *MMR*. Зачастую в *POLE/POLD1*-ассоциированных новообразованиях наблюдаются вторичные дефекты *MMR*, приводящие к ультрагипермутабельности опухоли [26, 51]. Функциональная взаимозависимость системы *MMR* и корректирующей активности полимераз позволила некоторым исследователям объединять

СЛ, CMMRD и дефекты *POLE/POLD1* в единую группу синдромов «недостаточности репарации реплицирующейся ДНК» [26]. Подобно МАП и CMMRD, для наследственных *POLE*- и *POLD1*-ассоциированных раковых синдромов характерны повышенное накопление мутаций и в соматических клетках и значительное увеличение числа *de novo* мутаций у детей от родителей с данными заболеваниями [33, 52].

Можно отметить низкое количество полипов, характерное для *POLE/POLD1*-ассоциированных полипозов (среднее число полипов в крупной когорте случаев – 13 (2–78)) [47]. Разработка обоснованных рекомендаций по скринингу носителей мутаций *POLE* и *POLD1* затрудняется недостаточным числом наблюдений. Например, данные австралийской работы 2018 г. (оценка риска РТК в течение жизни у носителей мутаций в гене *POLD1* составляет 80–90 %, риск для носителей мутаций в *POLE* – 21–28 %) противоречат оценкам в более крупном европейском исследовании 2022 г. (РТК развился у 70 % носителей мутаций в гене *POLE* и 44 % носителей мутаций в гене *POLD1*) [47, 53]. Эти результаты объясняют различия в клинических рекомендациях. Европейские рекомендации в целом соответствуют рекомендациям для пациентов, страдающих МАП [8], или предусматривают проведение колоноскопии 1 раз в 2 года с 14 лет [47]. Американские рекомендации едины для многих редких полипозов и включают регулярное проведение колоноскопии, начиная с 25–30 лет один раз в 2–3 года при отсутствии и один раз в 1–2 года при выявлении полипов [9]. У части больных, особенно у носителей мутаций, извращающих корректирующую активность соответствующих полимераз (например, p.Ser297Phe в гене *POLE*), наблюдается клиническая картина, очень схожая с CMMRD: РТК возникает в раннем возрасте, могут наблюдаться сочетания глиом/РТК, гемобластозы и т.д. [54]. Наиболее частая из выявленных на данный момент наследственных мутаций – p.L424V в гене *POLE* – не ассоциирована с таким ярким фенотипом.

Семейный «зубчатый» полипоз

Существует особый путь развития спорадического КРР, характерный для пожилых пациентов и, в большей степени, для женщин. В рамках этого пути наблюдается глобальное нарушение метилирования опухолевого генома (т.н. «метилаторный фенотип»), примерно в половине случаев затрагивающее промоторы двух копий *MLH1* (тогда развивается MSI-H/dMMR РТК). В таких опухолях с высокой частотой наблюдаются соматические мутации V600E в гене *BRAF*. Предшественниками спорадического РТК с нарушением метилирования служат «сидячая зубчатая аденома» (sessile serrated adenoma) или «традиционная зубчатая аденома» (traditional serrated adenoma) – особый морфологи-

ческий подтип зубчатых колоректальных полипов. При метилаторном фенотипе преобладающий тип мутаций в каскаде WNT – это мутации в гене *RNF43* [55]. Наиболее частая разновидность зубчатых повреждений – простые гиперпластические полипы; они не представляют существенной онкологической угрозы.

Зубчатый полипоз представляет собой состояние, когда наблюдается более 20 зубчатых полипов любого размера или более семи крупных зубчатых аденом [56]. В редких случаях наблюдаются семейную агрегацию случаев этого патологического состояния. Менее 1 % случаев зубчатого полипоза связывают с аутосомно-доминантными инактивирующими мутациями в гене *RNF43*. В единственном случае, достаточно хорошо охарактеризованном с молекулярно-генетической точки зрения, все аденомы и рак у пациента демонстрировали отсутствие микросателлитной нестабильности и почти все повреждения демонстрировали наличие мутации V600E в гене *BRAF* [55]. Можно упомянуть и недавнее сообщение о семейном случае зубчатого полипоза/семейного колоректального рака типа X, связанном с сочетанием носительства двух точковых мутаций *RNF43* и *BRCA1* – эти гены расположены недалеко друг от друга на 17 хромосоме и у части больных демонстрировали сочетанную потерю гетерозиготности в опухолевой ткани. Авторам сообщения удалось показать нарушение гомологичной рекомбинации в опухолях с утратой неизмененного аллеля *BRCA1* [57]. У больных с наследственными мутациями в гене *RNF43* и зубчатым полипозом могут также встретиться немногочисленные тубулярные аденомы. Следует отметить недавнюю работу, неожиданно ставящую под вопрос пенетрантность или даже значимость мутаций в гене *RNF43* в целом. При изучении 4 неродственных случаев носительство мутаций в гене *RNF43* сегрегировало с каким-либо колоректальным фенотипом лишь в 1/4 семей, причем возраст бессимптомных носителей достигал 61 года [58]. Так или иначе, на данный момент NCCN рекомендует колоноскопию 1 раз в 5 лет при отсутствии полипов и 1 раз в 1–3 года при выявлении полипоза, начиная с 40 лет [9]. По некоторым сообщениям, в редких случаях зубчатый полипоз может возникать на фоне носительства мутаций в генах, обычно ассоциированных с аденоматозными или даже гамартоматозными повреждениями (*POLD1*, *MUTYH*, *SMAD4*) [59].

Гамартомные полипозы толстой кишки

Гамартомные полипозы толстой кишки представляют собой особую группу редких наследственных заболеваний (частота каждой разновидности составляет <1:100 000), ведущей характеристикой которых является развитие рака на фоне полипов, отличающихся радикальным нарушением нормальной тканевой архитектуры. Наи-

более специфичную гистологическую структуру имеют гамартомные полипы, свойственные болезненным синдромом Пейтца–Егерса (ген одновременно и независимо открыли две исследовательские группы, в связи с чем он получил два названия: *STK11* и *LKB1*). Эти плотные образования могут выстилать слизистую не только толстой, но и, главным образом, тонкой кишки – нередко первым проявлением заболевания оказывается высокая кишечная непроходимость вследствие обтурации тонкой кишки полипом/полипами. Риск колоректального рака составляет порядка 40 %, средний возраст заболевания – 39 лет. Высокий риск различных внекишечных опухолей: рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака желудка и тонкой кишки [60]. В случае синдрома Пейтца–Егерса рекомендуют начинать регулярную (1 раз в 2–3 года) колоноскопию с 8–10-летнего возраста [61]. Напротив, ювенильные полипы толстой кишки – крупные, обильно кровоснабжаемые, легко травмируемые образования – часто обнаруживают свое присутствие кишечными кровотечениями у детей. По сравнению с синдромом Пейтца–Егерса ювенильный полипоз (гены *SMAD4* и *BMPR1A*) ассоциирован с меньшим риском РТК в течение жизни и незначительным повышением среднего возраста выявления РТК. Скрининг в случае отсутствия клинических проявлений рекомендуют начинать в 12–15 лет [61].

При синдроме Коуден (ген *PTEN*) наблюдаются различные по гистотипу полипы толстой кишки, риск РТК составляет 7–19 %, колоноскопию рекомендуется проводить один раз в 5 лет, после 35-летнего возраста. Гены *PTEN* и *BMPR1A* располагаются вблизи друг от друга на одной хромосоме и могут подвергаться сочетанной крупной делеции – это редчайшее молекулярное событие приводит к крайне тяжелому фенотипу (ювенильный полипоз младенческого возраста). Полипы, ковром выстилающие тонкую и толстую кишку пациента уже на первом году жизни, препятствуют осуществлению всех функций кишечника: как правило, при условии оказания лишь симптоматической помощи больные погибают в детском возрасте. Однако инактивация гена *PTEN* связана с повышением активности онкогена *mTOR*: ингибиторы этого белка (эверолимус, сиролимус) хорошо себя зарекомендовали в ходе лечения единичных пациентов и небольшой серии больных ($n=7$) с ко-делецией *PTEN/BMPR1A* [62]. Анемия, гипопроотеинемия и общая задержка развития на фоне подобной терапии могут исчезнуть, однако появление и рост полипов не прекращаются полностью: приходится проводить колоноскопическое исследование не реже чем дважды в год. Другое очень редкое явление – смешанный полипоз толстой кишки, связанный с дупликацией промотора гена *GREM1*, стимулирующей экспрессию этого антагониста сигнального каскада BMP. В силу

эффекта основателя данная мутация относительно часто встречается у евреев-ашкенази [63].

Механизм канцерогенеза у больных гамартмным полипозом сложен: скорее всего, непосредственно гамартомы не подвергаются злокачественной трансформации. Причина развития рака – нарушения межтканевых взаимодействий, обмена цитокинами между различными тканевыми компартментами. Показательны эксперименты на мышах с тканеспецифической делецией гена *SMAD4* или *STK11* в Т-лимфоцитах; *STK11* в соединительной ткани толстой кишки – у данных животных формировались полипоз и рак толстой кишки [64, 65]. Особый механизм развития опухолей при гамартмном полипозе делает перспективным использование модуляторов цитокинового сигналинга (например, ингибиторы JAK1/2 или IL-6) для терапии.

Семейный колоректальный рак типа X

Случаи семейной агрегации MSS/pMMR РТК, возникающих без выраженного полипоза, получили название «семейный колоректальный рак типа X» (familial colorectal cancer type X, FCCTX). Фактически *MUTYH*-, *POLE*- и *POLD1*-ассоциированные РТК также иногда возникают у больных с единичными аденомами кишки; аналогичная ситуация может наблюдаться в случае наследственных мутаций в гене *BMPR1A* – формально такие казуистические случаи можно отнести к FCCTX [40, 66]. Однако на данный момент к числу локусов «истинного» FCCTX, как правило, не связанного с полипозом, можно отнести только ген рибосомального белка RPS20, ассоциированный также с анемией Даймонда–Блэкфана [67]. Пока что описаны единичные случаи наследственных повреждений данного гена: помимо того обстоятельства, что риск РТК у носителей патогенных мутаций высок и наследуется по аутосомно-доминантному типу, про данную разновидность наследственного РТК фактически ничего не известно. Носителям патогенных мутаций рекомендовано проведение колоноскопии каждые 5 лет, начиная с 20-летнего возраста [9]. Накоплено относительно много эпидемиологических свидетельств в пользу патогенности мутаций в гене *GALNT12*, за период с 2009 г. по настоящее время охарактеризованы десятки случаев носительства инактивирующих мутаций у больных РТК на фоне единичных полипов или олигополипоза. Тем не менее даже в случае подтверждения значимости локуса можно предположить о его умеренной пенетрантности в отношении РТК, так как частота носительства предположительно патогенных вариантов у лиц без признаков онкологических заболеваний относительно высока, а в семьях наблюдается неполная сегрегация вариантов с фенотипом [68, 69]. Часть «предположительно патогенных вариантов» в этом гене неясной клинической значимости представляют собой с трудом

интерпретируемые миссенс-замены, что еще более осложняет эпидемиологические исследования. На данный момент невозможно сформулировать какие-либо рекомендации по эндоскопическому скринингу у носителей мутаций в гене *GALNT12* [9]. Кроме того, умеренный риск полипозного РТК или семейного колоректального рака типа Х, возможно, связан с мутациями в ряде генов системы гомологичной рекомбинации, например *BRCA2*, *MRE11*, *BLM*, *CHEK2*, *BRIP1* или *BARD1* [70, 71]. Ведется интенсивный поиск новых генов FCCTX: в настоящее время это наименее изученный подтип наследственного колоректального рака.

Молекулярная эпидемиология моногенных разновидностей РТК в России: краткая характеристика

Фактически в России систематически изучались лишь наиболее распространенные разновидности наследственного РТК: САП, СЛ, МАП [72–77]. Кроме того, имеются работы, посвященные синдрому Пейтца–Егерса, единичные упоминания более редких заболеваний: наследственных дефектов полимераз, ювенильного полипоза, синдрома Тюрко [73, 76, 78, 79]. Молекулярная эпидемиология тяжелых аутосомно-доминантных болезней обычно не демонстрирует этнического своеобразия: случаи чаще возникают *de novo*, и, даже переходя по наследству, патогенная мутация редко выходит за пределы нескольких поколений одной семьи. Неудивительно, что исследования не демонстрируют выраженного популяционного своеобразия мутационного спектра при САП и гамартонных полипозах, ассоциированных с хирургическими осложнениями, смертельными во времена, предшествующие появлению современной медицины. Как и в иных регионах мира, на долю двух повсеместно наиболее частых мутаций в гене *APC* (р.Е1309Dfs*4 и р.Q1062fs*), расположенных в «горячих точках мутагенеза», приходится около четверти всех случаев САП [72, 73, 76].

Существует ряд «повторяющихся» в России мутаций, ассоциированных с СЛ: р.Т117М, р.Р226L, р.Р487* и р.К618del в гене *MLH1*, а

также с.942+3А>Т, р.К430*, р.Р621* и р.А636Р в гене *MSH2*. На долю этих 8 мутаций в совокупности приходится чуть более 20 % из приблизительно двух сотен случаев СЛ, выявленных среди российских больных [74–76]. В случае аутосомно-рецессивного МАП более 75 % дефектов гена *MUTYH* представлены мутациями р.G396D (р.Г382D), р.Y179C (р.У165С), р.Р245Н (р.Р231Н), р.G183D (р.Г169D) [73, 77]. Ситуация, в которой хотя бы один из двух патогенных аллелей у пациента не относился к этим повторяющимся повреждениям, встречалась среди трех десятков опубликованных случаев чрезвычайно редко, что в целом оправдывает «ступенчатый» алгоритм молекулярной диагностики МАП среди российских больных славянского происхождения. Следует отметить, что генетика наследственного РТК неславянских по этническому происхождению народов России практически не изучена и может продемонстрировать выраженное своеобразие. Например, единственная генетически охарактеризованная пациентка якутского происхождения, страдающая МАП, являлась компаунд-гетерозиготным носителем двух крайне редких повреждений в гене *MUTYH* (р.Р295L и р.Q416*) [73]. Пока остается неясным, насколько эти мутации распространены в Якутии. Также не исключено, что редкие в европейских популяциях рецессивные полипозы, ассоциированные с генами *NTHL1*, *M.BD4*, *MSH3* и *MLH3*, могут продемонстрировать неожиданно высокую встречаемость в какой-либо из многочисленных неславянских этнических групп Российской Федерации.

Заключение

Изучение связи клинических и молекулярных особенностей наследственных разновидностей колоректального рака ведется много десятилетий. Тем не менее множество фундаментальных и прикладных аспектов этого направления онкологии остается нераскрытым. Требуют уточнения особенности канцерогенеза и оптимальные подходы к снижению онкологической заболеваемости и смертности в случае редких синдромов.

ЛИТЕРАТУРА/R.E.F.E.R.E.N.C.E.S

1. Win A.K., Jenkins M.A., Dowty J.G., Antoniou A.C., Lee A., Giles G.G., Buchanan D.D., Clendenning M., Rosty C., Ahnen D.J., Thibodeau S.N., Casey G., Gallinger S., le Marchand L., Haile R.W., Potter J.D., Zheng Y., Lindor N.M., Newcomb P.A., Hopper J.L., MacInnis R.J. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26(3): 404–12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0693.
2. Jenkins M.A., Baglietto L., Dite G.S., Jolley D.J., Southey M.C., Whitty J., Mead L.J., St John D.J., Macrae F.A., Bishop D.T., Venter D.J., Giles G.G., Hopper J.L. After hMSH2 and hMLH1--what next? Analysis of three-generational, population-based, early-onset colorectal cancer families. *Int J Cancer.* 2002; 102(2): 166–71. doi: 10.1002/ijc.10670.
3. Gerstung M., Jolly C., Leshchiner I., Dentre S.C., Gonzalez S., Rosebrock D., Mitchell T.J., Rubanova Y., Anur P., Yu K., Tarabichi M., Deshwar A., Wintersinger J., Kleinheinz K., Vázquez-García I., Haase K., Jerman L., Sengupta S., Macintyre G., Malik S., Donmez N., Livitz D.G.,

Cmero M., Demeulemeester J., Schumacher S., Fan Y., Yao X., Lee J., Schlesner M., Boutros P.C., Bowtell D.D., Zhu H., Getz G., Imielinski M., Beroukhim R., Sahinalp S.C., Ji Y., Peifer M., Markowitz F., Mustonen V., Yuan K., Wang W., Morris Q.D.; PCAWG Evolution & Heterogeneity Working Group; Spellman P.T., Wedge D.C., van Loo P.; PCAWG Consortium. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature.* 2020; 578(7793): 122–28. doi: 10.1038/s41586-019-1907-7.

4. Tümen D., Heumann P., Huber J., Hahn N., Macek C., Ernst M., Kandulski A., Kunst C., Gülow K. Unraveling Cancer's Wnt Signaling: Dynamic Control through Protein Kinase Regulation. *Cancers (Basel).* 2024; 16(15): 2686. doi: 10.3390/cancers16152686.

5. Flanagan D.J., Pentimikko N., Luopajarvi K., Willis N.J., Gilroy K., Raven A.P., McGarry L., Englund J.I., Webb A.T., Scharaw S., Nasreddin N., Hodder M.C., Ridgway R.A., Minnee E., Sphyrin N., Gilchrist E., Najumudeen A.K., Romagnolo B., Perret C., Williams A.C., Clevers H., Nummela P., Lähde M., Alitalo K., Hietakangas V., Hedley A., Clark W., Nixon C., Kirschner K., Jones E.Y., Ristimäki A., Leedham S.J., Fish P.V.,

- Vincent J.P., Katajisto P., Sansom O.J. NOTUM from Apc-mutant cells biases clonal competition to initiate cancer. *Nature*. 2021; 594(7863): 430–35. doi: 10.1038/s41586-021-03525-z.
6. Esplin E.D., Hanson C., Wu S., Horning A.M., Barapour N., Nevins S.A., Jiang L., Contrepoint K., Lee H., Guha T.K., Hu Z., Laquindanum R., Mills M.A., Chaib H., Chiu R., Jian R., Chan J., Ellenberger M., Becker W.R., Bahmani B., Khan A., Michael B., Weimer A.K., Esplin D.G., Shen J., Lancaster S., Monte E., Karathanos T.V., Ladabaum U., Longacre T.A., Kundaje A., Curtis C., Greenleaf W.J., Ford J.M., Snyder M.P. Multiomic analysis of familial adenomatous polyposis reveals molecular pathways associated with early tumorigenesis. *Nat Cancer*. 2024; 5(11): 1737–53. doi: 10.1038/s43018-024-00831-z.
7. Poylin V.Y., Shaffer V.O., Felder S.I., Goldstein L.E., Goldberg J.E., Kalady M.F., Lightner A.L., Feingold D.L., Paquette I.M.; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Adenomatous Polyposis Syndromes. *Dis Colon Rectum*. 2024; 67(2): 213–27. doi: 10.1097/DCR.0000000000003072.
8. Zaffaroni G., Mannucci A., Koskenvuo L., de Lacy B., Maffioli A., Bisseling T., Half E., Cavestro G.M., Valle L., Ryan N., Aretz S., Brown K., Buttitta F., Carneiro F., Claber O., Blanco-Colino R., Collard M., Crosbie E., Cunha M., Doulias T., Fleming C., Heinrich H., Hüneburg R., Metras J., Nagtegaal I., Negoi I., Nielsen M., Pellino G., Ricciardiello L., Sagir A., Sánchez-Guillén L., Seppälä T.T., Siersema P., Striebeck B., Sampson J.R., Latchford A., Parc Y., Burn J., Möslin G. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *Br J Surg*. 2024; 111(5): znae070. doi: 10.1093/bjs/znae070.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Genetic/Familial High-Risk Assessment. Colorectal V.3.2024. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024.
10. Lammi L., Arte S., Somer M., Jarvinen H., Lahermo P., Thesleff I., Pirinen S., Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet*. 2004; 74(5): 1043–50. doi: 10.1086/386293.
11. Leclerc J., Beaumont M., Vibert R., Pinson S., Vermaut C., Flament C., Lovecchio T., Delattre L., Demay C., Coulet F., Guillem E., Hamzaoui N., Benusiglio P.R., Brahimi A., Cornelis F., Delhomelle H., Fert-Ferrer S., Fournier B.P.J., Hovnanian A., Legrand C., Lortholary A., Malka D., Petit F., Saurin J.C., Lejeune S., Colas C., Buisine M.P. AXIN2 germline testing in a French cohort validates pathogenic variants as a rare cause of predisposition to colorectal polyposis and cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023; 62(4): 210–22. doi: 10.1002/gcc.23112.
12. Ponti G., Castellsagué E., Ruini C., Percesepe A., Tomasi A. Mismatch repair genes founder mutations and cancer susceptibility in Lynch syndrome. *Clin Genet*. 2015; 87(6): 507–16. doi: 10.1111/cge.12529.
13. Pathak S.J., Mueller J.L., Okamoto K., Das B., Hertecant J., Greenhalgh L., Cole T., Pinski V., Yerushalmi B., Gurkan O.E., Yourshaw M., Hernandez E., Oesterreicher S., Naik S., Sanderson I.R., Axelsson I., Agardh D., Boland C.R., Martin M.G., Putnam C.D., Sivagnanam M. EPCAM mutation update: Variants associated with congenital tufting enteropathy and Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2019; 40(2): 142–61. doi: 10.1002/humu.23688.
14. Sullivan B.A., Noujaim M., Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022; 32(2): 177–94. doi: 10.1016/j.giec.2021.12.001.
15. Moreira L., Balaguer F., Lindor N., de la Chapelle A., Hampel H., Aaltonen L.A., Hopper J.L., Le Marchand L., Gallinger S., Newcomb P.A., Haile R., Thibodeau S.N., Gunawardena S., Jenkins M.A., Buchanan D.D., Potter J.D., Baron J.A., Ahnen D.J., Moreno V., Andreu M., Ponz de Leon M., Rustgi A.K., Castells A.; EPICOLON Consortium. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012; 308(15): 1555–65. doi: 10.1001/jama.2012.13088.
16. Vos J.R., Fakkert I.E., Spruijt L., Willems R.W., Langenveld S., Mensenkamp A.R., Leter E.M., Nagtegaal I.D., Ligtenberg M.J.L., Hoogerbrugge N.; FINAL Group. Evaluation of yield and experiences of age-related molecular investigation for heritable and nonheritable causes of mismatch repair deficient colorectal cancer to identify Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2020; 147(8): 2150–58. doi: 10.1002/ijc.33117.
17. Seppälä T.T., Latchford A., Negoi I., Sampaio Soares A., Jimenez-Rodriguez R., Sánchez-Guillén L., Evans D.G., Ryan N., Crosbie E.J., Dominguez-Valentin M., Burn J., Kloor M., Knebel Doeberitz M.V., Duijnhoven F.J.B.V., Quirke P., Sampson J.R., Möller P., Möslin G.; European Hereditary Tumour Group (EHTG) and European Society of Coloproctology (ESCP). European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg*. 2021; 108(5): 484–98. doi: 10.1002/bjs.11902.
18. Ahadova A., Gallon R., Gebert J., Ballhausen A., Endris V., Kirchner M., Stenzinger A., Burn J., von Knebel Doeberitz M., Bläker H., Kloor M. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2018; 143(1): 139–50. doi: 10.1002/ijc.31300.
19. Ahadova A., Stenzinger A., Seppälä T., Hüneburg R., Kloor M., Bläker H.; Lynpath Investigators. A “Two-in-One Hit” Model of Shortcut Carcinogenesis in MLH1 Lynch Syndrome Carriers. *Gastroenterology*. 2023; 165(1): 267–70. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.007.
20. Engel C., Vasen H.F., Seppälä T., Aretz S., Bigirwamungu-Bargeman M., de Boer S.Y., Bucksch K., Büttner R., Holinski-Feder E., Holzapfel S., Hüneburg R., Jacobs M.A.J.M., Järvinen H., Kloor M., von Knebel Doeberitz M., Koornstra J.J., van Kouwen M., Langers A.M., van de Meeberg P.C., Morak M., Möslin G., Nagengast F.M., Pylvänäinen K., Rahner N., Renkonen-Sinisalo L., Sanduleanu S., Schackert H.K., Schmigel W., Schulmann K., Steinke-Lange V., Strassburg C.P., Veht J., Verhulst M.L., de Vos Tot Nederveen Cappel W., Zachariae S., Mecklin J.P., Loeffler M.; German HNPCC Consortium, the Dutch Lynch Syndrome Collaborative Group, and the Finnish Lynch Syndrome Registry. No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies. *Gastroenterology*. 2018; 155(5): 1400–1409. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.030.
21. Seppälä T.T., Ahadova A., Dominguez-Valentin M., Macrae F., Evans D.G., Therkildsen C., Sampson J., Scott R., Burn J., Möslin G., Bernstein I., Holinski-Feder E., Pylvänäinen K., Renkonen-Sinisalo L., Lepistö A., Laurtup C.K., Lindblom A., Plazzer J.P., Winship I., Tjandra D., Katz L.H., Aretz S., Hüneburg R., Holzapfel S., Heinimann K., Valle A.D., Neffa F., Gluck N., de Vos Tot Nederveen Cappel W.H., Vasen H., Morak M., Steinke-Lange V., Engel C., Rahner N., Schmigel W., Vangala D., Thomas H., Green K., Lalloo F., Crosbie E.J., Hill J., Capella G., Pineda M., Navarro M., Blanco I., Ten Broeke S., Nielsen M., Ljungmann K., Nakken S., Lindor N., Frayling I., Hovig E., Sunde L., Kloor M., Mecklin J.P., Kalager M., Möller P. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019; 17: 8. doi: 10.1186/s13053-019-0106-8.
22. Dominguez-Valentin M., Haupt S., Seppälä T.T., et al. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *E.ClinicalMedicine*. 2023; 58: 101909. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101909.
23. Castillo-Iturra J., Sánchez A., Balaguer F. Colonoscopic surveillance in Lynch syndrome: guidelines in perspective. *Fam Cancer*. 2024; 23(4): 459–68. doi: 10.1007/s10689-024-00414-y.
24. Miyakura Y., Chino A., Tanakaya K., Lefor A.K., Akagi K., Takao A., Yamada M., Ishida H., Komori K., Sasaki K., Miguchi M., Hirata K., Sudo T., Ishikawa T., Yamaguchi T., Tomita N., Ajioka Y. Current practice of colonoscopy surveillance in patients with lynch syndrome: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *DEN Open*. 2022; 3(1): e179. doi: 10.1002/deo2.179.
25. Burn J., Sheth H., Elliott F., Reed L., Macrae F., Mecklin J.P., Möslin G., McDonald F.E., Bertario L., Evans D.G., Gerdes A.M., Ho J.W.C., Lindblom A., Morrison P.J., Rashbass J., Ramesar R., Seppälä T., Thomas H.J.W., Pylvänäinen K., Borthwick G.M., Mathers J.C., Bishop D.T.; CAPP2 Investigators. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020; 395(10240): 1855–63. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4.
26. Das A., MacFarland S.P., Meade J., Hansford J.R., Schneider K.W., Kuiper R.P., Jongmans M.C.J., Lesmana H., Schultz K.A.P., Nichols K.E., Durno C., Zellek K., Porter C.C., States L.J., Ben-Shachar S., Savage S.A., Kalish J.M., Walsh M.F., Scott H.S., Plon S.E., Tabori U. Clinical Updates and Surveillance Recommendations for DNA Replication Repair Deficiency Syndromes in Children and Young Adults. *Clin Cancer Res*. 2024; 30(16): 3378–87. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3994.
27. Gallon R., Brekelmans C., Martin M., Bours V., Schamschula E., Amberger A., Muleris M., Colas C., Dekervel J., de Hertogh G., Coupier J., Colleye O., Sepulchre E., Burn J., Brems H., Legius E., Wimmer K. Constitutional mismatch repair deficiency Constitutional mismatch repair deficiency mimicking Lynch syndrome is associated with hypomorphic mismatch repair gene variants. *NPJ Precis Oncol*. 2024; 8(1): 119. doi: 10.1038/s41698-024-00603-z.
28. Aretz S., Tricarico R., Papi L., Spier I., Pin E., Horpaopan S., Cordisco E.L., Pedroni M., Stienen D., Gentile A., Panza A., Piepoli A., de Leon M.P., Friedl W., Viel A., Genuardi M. MUTYH-associated polyposis (MAP): evidence for the origin of the common European mutations p.Tyr179Cys and p.Gly396Asp by founder events. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22(7): 923–29. doi: 10.1038/ejhg.2012.309.
29. Park J.E., Lee T., Cho E.H., Jang M.A., Won D., Park B., Ki C.S., Kong S.Y. Carrier Frequency and Incidence of MUTYH-Associated Poly-

posis Based on Database Analysis in East Asians and Koreans. *Ann Lab Med*. 2025; 45(1): 77–84. doi: 10.3343/alm.2024.0242.

30. Aelvoet A.S., Buttitta F., Ricciardiello L., Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022; 58–59: 101793. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101793.

31. Robinson P.S., Thomas L.E., Abascal F., Jung H., Harvey L.M.R., West H.D., Olafsson S., Lee B.C.H., Coorens T.H.H., Lee-Six H., Butlin L., Lander N., Truscott R., Sanders M.A., Lensing S.V., Buczacki S.J.A., Ten Hoopen R., Coleman N., Brunton-Sim R., Rushbrook S., Saeb-Parsy K., Lalloo F., Campbell P.J., Martincorena I., Sampson J.R., Stratton M.R. Inherited MUTYH mutations cause elevated somatic mutation rates and distinctive mutational signatures in normal human cells. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 3949. doi: 10.1038/s41467-022-31341-0.

32. Sherwood K., Ward J.C., Soriano I., Martin L., Campbell A., Rahbari R., Kafetzopoulos I., Sprout D., Green A., Sampson J.R., Donaldson A., Ong K.R., Heinimann K., Nielsen M., Thomas H., Latchford A., Palles C., Tomlinson I. Germline de novo mutations in families with Mendelian cancer syndromes caused by defects in DNA repair. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 3636. doi: 10.1038/s41467-023-39248-0.

33. Disel U., Sivakumar S., Pham T., Fleischmann Z., Anu R.I., Sokol E.S., Kurzrock R. Increased KRAS G12C Prevalence, High Tumor Mutational Burden, and Specific Mutational Signatures Are Associated With MUTYH Mutations: A Pan-Cancer Analysis. *Oncologist*. 2024; 29(2): 213–23. doi: 10.1093/oncolo/oyad230.

34. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., Moiseenko F.V., Matorina O.G., Bizin I.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2020; 38(3): 894–98. doi: 10.1007/s10637-019-00842-z.

35. Mathias-Machado M.C., Peixoto R.D., Ashton-Prolla P., da Silva L.M., Dienstmann R. Complete Response to Immunotherapy in a Patient with MUTYH-Associated Polyposis and Gastric Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2023; 16(1): 504–10. doi: 10.1159/000530965.

36. Grolleman J.E., de Voer R.M., Elsayed F.A., Nielsen M., Weren R.D.A., Palles C., Ligtenberg M.J.L., Vos J.R., Ten Broeke S.W., de Miranda N.F.C.C., Kuiper R.A., Kamping E.J., Jansen E.A.M., Vink-Börger M.E., Popp I., Lang A., Spier I., Hüneburg R., James P.A., Li N., Staninova M., Lindsay H., Cockburn D., Spasic-Boskovic O., Clendenning M., Sweet K., Capellá G., Sijns W., Hoberg-Vetti H., Jongmans M.C., Neveling K., Geurts van Kessel A., Morreau H., Hes F.J., Sijmons R.H., Schackert H.K., Ruiz-Ponte C., Dymerska D., Lubinski J., Rivera B., Foulkes W.D., Tomlinson I.P., Valle L., Buchanan D.D., Kenwright S., Adlard J., Dimovski A.J., Campbell I.G., Aretz S., Schindler D., van Wezel T., Hoogerbrugge N., Kuiper R.P. Mutational Signature Analysis Reveals NTHL1 Deficiency to Cause a Multi-tumor Phenotype. *Cancer Cell*. 2019; 35(2): 256–66. e5. doi: 10.1016/j.ccell.2018.12.011.

37. Palles C., West H.D., Chew E., Galavotti S., Flensburg C., Grolleman J.E., Jansen E.A.M., Curley H., Chegwidden L., Arbe-Barnes E.H., Lander N., Truscott R., Pagan J., Bajaj A., Sherwood K., Martin L., Thomas H., Georgiou D., Fostira F., Goldberg Y., Adams D.J., van der Biezen S.A.M., Christie M., Clendenning M., Thomas L.E., Deltas C., Dimovski A.J., Dymerska D., Lubinski J., Mahmood K., van der Post R.S., Sanders M., Weitz J., Taylor J.C., Turnbull C., Vreede L., van Wezel T., Whalley C., Arnedo-Pac C., Caravagna G., Cross W., Chubb D., Frangou A., Gruber A.J., Kinnersley B., Noyvert B., Church D., Graham T., Houlston R., Lopez-Bigas N., Sottoriva A., Wedge D.; Genomics England Research Consortium; CORGI Consortium; WGS500 Consortium; Jenkins M.A., Kuiper R.P., Roberts A.W., Cheadle J.P., Ligtenberg M.J.L., Hoogerbrugge N., Koelzer V.H., Rivas A.D., Winship I.M., Ponte C.R., Buchanan D.D., Power D.G., Green A., Tomlinson I.P.M., Sampson J.R., Majewski I.J., de Voer R.M. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2022; 109(5): 953–60. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.03.018.

38. Beck S.H., Jelsig A.M., Yassin H.M., Lindberg L.J., Wadt K.A.W., Karstensen J.G. Intestinal and extraintestinal neoplasms in patients with NTHL1 tumor syndrome: a systematic review. *Fam Cancer*. 2022; 21(4): 453–62. doi: 10.1007/s10689-022-00291-3.

39. Olkinuora A.P., Mayordomo A.C., Kauppinen A.K., Cerliani M.B., Coraglio M., Colli A.K., Gutiérrez A., Alvarez K., Cassana A., López-Köstner F., Jaak F., García-Rivello H., Ristimäki A., Koskenvuo L., Lepistö A., Nieminen T.T., Vaccaro C.A., Pavicic W.H., Peltomäki P. Mono- and biallelic germline variants of DNA glycosylase genes in colon adenomatous polyposis families from two continents. *Front Oncol*. 2022; 12: 870863. doi: 10.3389/fonc.2022.870863.

40. Vuković Đerfi K., Salar A., Cacev T., Kapitanović S. EMAS Type of Microsatellite Instability-A Distinct Entity or Blurred Overlap between Stable and MSI Tumors. *Genes (Basel)*. 2023; 14(7): 1474. doi: 10.3390/genes14071474.

41. Adam R., Spier I., Zhao B., Kloth M., Marquez J., Hinrichsen I., Kirfel J., Tafazzoli A., Horpaopan S., Uhlhaas S., Stienen D., Friedrichs N., Altmüller J., Laner A., Holzapfel S., Peters S., Kayser K., Thiele H.,

Holinski-Feder E., Marra G., Kristiansen G., Nöthen M.M., Büttner R., Möslin G., Betz R.C., Brieger A., Lifton R.P., Aretz S. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(2): 337–51. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.015.

42. Chen M.H., Chang S.C., Lin P.C., Yang S.H., Lin C.C., Lan Y.T., Lin H.H., Lin C.H., Lai J.I., Liang W.Y., Lu M.L., Yang M.H., Chao Y. Combined Microsatellite Instability and Elevated Microsatellite Alterations at Selected Tetranucleotide Repeats (EMAST) Might Be a More Promising Immune Biomarker in Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019; 24(12): 1534–42. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0171.

43. Salo-Mullen E.E., Maio A., Mukherjee S., Bandlamudi C., Shia J., Kemel Y., Cadoo K.A., Liu Y., Carlo M., Ranganathan M., Kane S., Srinivasan P., Chavan S.S., Donoghue M.T.A., Bourque C., Sheehan M., Tejada P.R., Patel Z., Arnold A.G., Kennedy J.A., Amoroso K., Breen K., Cachtangs A., Sacca R., Marcell V., Markowitz A.J., Latham A., Walsh M., Misyura M., Ceyhan-Birsoy O., Solit D.B., Berger M.F., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Mandelker D., Stadler Z.K. Prevalence and Characterization of Biallelic and Monoallelic NTHL1 and MSH3 Variant Carriers From a Pan-Cancer Patient Population. *JCO Precis Oncol*. 2021; 5: P.O.20.00443. doi: 10.1200/P.O.20.00443.

44. Koi M., Leach B.H., McGee S., Tseng-Rogenski S.S., Burke C.A., Carethers J.M. Compound heterozygous MSH3 germline variants and associated tumor somatic DNA mismatch repair dysfunction. *N.PJ Precis Oncol*. 2024; 8(1): 12. doi: 10.1038/s41698-024-00511-2.

45. Olkinuora A., Nieminen T.T., Mäntensson E., Rohlin A., Ristimäki A., Koskenvuo L., Lepistö A.; Swedish Extended Genetic Analysis of Colorectal Neoplasia (SWEN) Study Group; Gebre-Medhin S., Nordling M., Peltomäki P. Biallelic germline nonsense variant of MLH3 underlies polyposis predisposition. *Genet Med*. 2019; 21(8): 1868–73. doi: 10.1038/s41436-018-0405-x.

46. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., Artz O., Marabelle A., André T., Maddalena G., Mazzoli G., Intini R., Cohen R., Cerek A., Segal N.H., Saltz L., Varghese A.M., Yaeger R., Nusrat M., Goldberg Z., Ku G.Y., El Dika I., Margalit O., Grinshpun A., Murtaza Kasi P., Schilsky R., Lutfi A., Shacham-Shmueli E., Khan Afghani M., Weiss L., Westphalen C.B., Conca V., Decker B., Randon G., Elez E., Fakih M., Schrock A.B., Cremolini C., Jayachandran P., Overman M.J., Lonardi S., Pietrantonio F. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2024; 35(7): 643–55. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.009.

47. Palles C., Martin L., Domingo E., Chegwidden L., McGuire J., Cuthill V., Heitzer E.; CORGI Consortium; Kerr R., Kerr D., Kearsey S., Clark S.K., Tomlinson I., Latchford A. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer*. 2022; 21(2): 197–209. doi: 10.1007/s10689-021-00256-y.

48. Mur P., Viana-Errasti J., García-Mulero S., Magraner-Pardo L., Muñoz I.G., Pons T., Capellá G., Pineda M., Feliubadaló L., Valle L. Recommendations for the classification of germline variants in the exonuclease domain of POLE and POLD1. *Genome Med*. 2023; 15(1): 85. doi: 10.1186/s13073-023-01234-y.

49. Hühns M., Nürnberg S., Kandashwamy K.K., Maletzki C., Bauer P., Prall F. High mutational burden in colorectal carcinomas with monoallelic POLE mutations: absence of allelic loss and gene promoter methylation. *Mod Pathol*. 2020; 33(6): 1220–31. doi: 10.1038/s41379-019-0430-6.

50. Andrianova M.A., Seplyarskiy V.B., Terradas M., Sánchez-Heras A.B., Mur P., Soto J.L., Aiza G., Borrás E., Kondrashov F.A., Kondrashov A.S., Bazykin G.A., Valle L. Discovery of recessive effect of human polymerase delta proofreading deficiency through mutational analysis of POLD1-mutated normal and cancer cells. *Eur J Hum Genet*. 2024; 32(7): 837–45. doi: 10.1038/s41431-024-01598-8.

51. Haradhvala N.J., Kim J., Maruvka Y.E., Polak P., Rosebrock D., Livitz D., Hess J.M., Leshchiner I., Kamburov A., Mouw K.W., Lawrence M.S., Getz G. Distinct mutational signatures characterize concurrent loss of polymerase proofreading and mismatch repair. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 1746. doi: 10.1038/s41467-018-04002-4.

52. Robinson P.S., Coorens T.H.H., Palles C., Mitchell E., Abascal F., Olafsson S., Lee B.C.H., Lawson A.R.J., Lee-Six H., Moore L., Sanders M.A., Hewinson J., Martin L., Pinna C.M.A., Galavotti S., Rahbari R., Campbell P.J., Martincorena I., Tomlinson I., Stratton M.R. Increased somatic mutation burdens in normal human cells due to defective DNA polymerases. *Nat Genet*. 2021; 53(10): 1434–42. doi: 10.1038/s41588-021-00930-y.

53. Buchanan D.D., Stewart J.R., Clendenning M., Rosty C., Mahmood K., Pope B.J., Jenkins M.A., Hopper J.L., Southey M.C., Macrae F.A., Winship I.M., Win A.K. Risk of colorectal cancer for carriers of a germ-line mutation in POLE or POLD1. *Genet Med*. 2018; 20(8): 890–95. doi: 10.1038/gim.2017.185.

54. Sehested A., Meade J., Scheie D., Østrup O., Bertelsen B., Misiahou M.A., Sarosiek T., Kessler E., Melchior L.C., Munch-Petersen H.F.,

- Pai R.K., Schmutz M., Gottschling H., Zschocke J., Gallon R., Wimmer K. Constitutional POLE variants causing a phenotype reminiscent of constitutional mismatch repair deficiency. *Hum Mutat.* 2022; 43(1): 85–96. doi: 10.1002/humu.24299.
55. Yan H.H.N., Lai J.C.W., Ho S.L., Leung W.K., Law W.L., Lee J.F.Y., Chan A.K.W., Tsui W.Y., Chan A.S.Y., Lee B.C.H., Yue S.S.K., Man A.H.Y., Clevers H., Yuen S.T., Leung S.Y. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut.* 2017; 66(9): 1645–56. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311849.
56. Carballal S., Balaguer F., Jispeert J.E.G. Serrated polyposis syndrome: epidemiology and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022; 58–59: 101791. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101791.
57. Chan J.M., Clendenning M., Joseland S., Georgeson P., Mahmood K., Joo J.E., Walker R., Como J., Preston S., Chai S.M., Chu Y.L., Meyers A.L., Pope B.J., Duggan D., Fink J.L., Macrae F.A., Rosty C., Winship I.M., Jenkins M.A., Buchanan D.D. Inherited BRCA1 and RNF43 pathogenic variants in a familial colorectal cancer type X family. *Fam Cancer.* 2024; 23(1): 9–21. doi: 10.1007/s10689-023-00351-2.
58. Brinch H.H., Byrjalsen A., Lohse Z., Rasmussen A.Ø., Karstensen J.G., Kristiansen B.S., Jelsig A.M. Germline pathogenic variants in RNF43 in patients with and without serrated polyposis syndrome. *Fam Cancer.* 2024; 24(1): 3. doi: 10.1007/s10689-024-00428-6.
59. Murphy A., Solomons J., Risby P., Gabriel J., Bedenham T., Johnson M., Atkinson N., Bailey A.A., Bird-Lieberman E., Leedham S.J., East J.E., Biswas S. Germline variant testing in serrated polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(5): 861–69. doi: 10.1111/jgh.15791.
60. Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R., Zhu M., Li J., Mao G.P., Zhang Y.F., Ning S.B. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol.* 2017; 39(6): 1010428317705131. doi: 10.1177/1010428317705131.
61. Yehia L., Heald B., Eng C. Clinical Spectrum and Science Behind the Hamartomatous Polyposis Syndromes. *Gastroenterology.* 2023; 164(5): 800–811. doi: 10.1053/j.gastro.2023.01.026.
62. Taylor H., Yerlioglu D., Phen C., Ballauff A., Nedelkopoulou N., Spier I., Loverdos I., Busoni V.B., Heise J., Dale P., de Meij T., Sweet K., Cohen M.C., Fox V.L., Mas E., Aretz S., Eng C., Buderus S., Thomson M., Rojas L., Uhlig H.H. mTOR inhibitors reduce enteropathy, intestinal bleeding and colectomy rate in patients with juvenile polyposis of infancy with PTEN-BMPRI1 deletion. *Hum Mol Genet.* 2021; 30(14): 1273–82. doi: 10.1093/hmg/ddab094.
63. Laitman Y., Jaeger E., Katz L., Tomlinson I., Friedman E. GREM1 germline mutation screening in Ashkenazi Jewish patients with familial colorectal cancer. *Genet Res (Camb).* 2015; 97: e11. doi: 10.1017/S0016672315000105.
64. Kim B.G., Li C., Qiao W., Mamura M., Kasprzak B., Anver M., Wolfrum L., Hong S., Mushinski E., Potter M., Kim S.J., Fu X.Y., Deng C., Letterio J.J. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature.* 2006; 441(7096): 1015–19. doi: 10.1038/nature04846.
65. Hahn J.N., Falck V.G., Jirik F.R. Smad4 deficiency in T cells leads to the Th17-associated development of premalignant gastroduodenal lesions in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121(10): 4030–42. doi: 10.1172/JCI45114.
66. Nieminen T.T., Abdel-Rahman W.M., Ristimäki A., Lappalainen M., Lahermo P., Mecklin J.P., Järvinen H.J., Peltomäki P. BMPRI1A mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology.* 2011; 141(1): e23–6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.063.
67. Nieminen T.T., O'Donohue M.F., Wu Y., Lohi H., Scherer S.W., Paterson A.D., Ellonen P., Abdel-Rahman W.M., Valo S., Mecklin J.P., Järvinen H.J., Gleizes P.E., Peltomäki P. Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiency. *Gastroenterology.* 2014; 147(3): 595–98.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.009.
68. Guda K., Moinova H., He J., Jamison O., Ravi L., Natale L., Lutterbaugh J., Lawrence E., Lewis S., Willson J.K., Lowe J.B., Wiesner G.L., Parmigiani G., Barnholtz-Sloan J., Dawson D.W., Velculescu V.E., Kinzler K.W., Papadopoulos N., Vogelstein B., Willis J., Gerken T.A., Markowitz S.D. Inactivating germ-line and somatic mutations in polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12 in human colon cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(31): 12921–25. doi: 10.1073/pnas.0901454106.
69. Evans D.R., Venkitachalam S., Revoredo L., Doherty A.T., Clarke E., Pennell J.J., Powell A.E., Quinn E., Ravi L., Gerken T.A., Green J.S., Woods M.O., Guda K. Evidence for GALNT12 as a moderate penetrance gene for colorectal cancer. *Hum Mutat.* 2018; 39(8): 1092–1101. doi: 10.1002/humu.23549.
70. Belhadj S., Terradas M., Munoz-Torres P.M., Aiza G., Navarro M., Capellá G., Valle L. Candidate genes for hereditary colorectal cancer: Mutational screening and systematic review. *Hum Mutat.* 2020; 41(9): 1563–76. doi: 10.1002/humu.24057.
71. Feng Z., Yang X., Tian M., Zeng N., Bai Z., Deng W., Zhao Y., Guo J., Yang Y., Zhang Z., Yang Y. BRCA genes as candidates for colorectal cancer genetic testing panel: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 807. doi: 10.1186/s12885-023-11328-w.
72. Хабибуллина Л.Р., Щербак О.В., Шубин В.П., Разумовский А.Ю., Цуканов А.С. Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом. Колопроктология. 2024; 23(3): 79–86. [Khabibullina L.R., Shcherbakova O.V., Shubin V.P., Razumovsky A.Yu., Tsukanov A.S. Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome. Coloproctology. 2024; 23(3): 79–86. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86. EDN: IKNVQE.
73. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Bizin I.V., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Susptsin E.N., Venina A.R., Holmatov M.M., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Pashkov D.V., Belyaev A.M., Togo A.V., Imanyitov E.N., Iyevleva A.G. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies. *Clin Genet.* 2018; 93(5): 1015–21. doi: 10.1111/cge.13228.
74. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Iyevleva A.G., Kornilov A.V., Susptsin E.N., Kuligina E.S., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N., Sokolova T.N., Sokolenko A.P., Togo A.V., Imanyitov E.N. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(3): 103753. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103753.
75. Tsukanov A.S., Barinov A.A., Shubin V.P., Loginova A.N., Pikunov D.Yu., Shakhmatov D.G., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. Germline variants of the MMR/EPCAM genes in Russian patients with Lynch syndrome. *Russian Open Medical Journal.* 2024; 13(3): 308. doi: 10.15275/rusomj.2024.0308.
76. Логинова А.Н., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Пикун Д.Ю., Савельева Т.А., Цуканов А.С. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, MUTYH-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца-Егерса у российских пациентов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023; 33(1): 59–67. [Loginova A.N., Shelygin Yu.A., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Pikunov D.Yu., Saveleva T.A., Tsukanov A.S. Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, MUTYH-Associated Polyposis and Peutz-Jeghers Syndrome in Russian Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023; 33(1): 59–67. (in Russian)]. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67 EDN: AIMNPR.
77. Тобоева М.Х., Пикун Д.Ю., Цуканов А.С., Фролов С.А. Клинико-генетические особенности у пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом в российской популяции. Вопросы онкологии. 2020; 66(6): 673–78. [Toboeva M.Kh., Pikunov D.Yu., Tsukanov A.S., Frolov S.A. Clinical and genetic features in patients with MutYH-associated polyposis. Problems in Oncology. 2020; 66(6): 673–78. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-673-678. EDN: DQYXLI.
78. Савельева Т.А., Пономаренко А.А., Шелыгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Логинова А.Н., Пикун Д.Ю., Гончарова Е.П., Ликут А.А., Майновская О.А., Цуканов А.С. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца-Егерса в российской популяции. Терапевтический архив. 2023; 95(2): 145–51. [Saveleva T.A., Ponomarenko A.A., Shelygin Yu.A., Kuzminov A.M., Vyshgorodtsev D.V., Loginova A.N., Pikunov D.Yu., Goncharova E.P., Likutov A.A., Mainovskaya O.A., Tsukanov A.S. The course and clinical manifestations of Peutz-Jeghers syndrome in the Russian population. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023; 95(2): 145–51. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2023.02.202059. EDN: JXMXUH.
79. Шубин В.П., Пикун Д.Ю., Логинова А.Н., Барин А.А., Шелыгин Ю.А., Цуканов А.С. Роль молекулярно-генетического исследования в диагностике наследственного полипозного синдрома. Якутский медицинский журнал. 2023; (2): 49–52. [Shubin V.P., Pikunov D.Yu., Loginova A.N., Barinov A.A., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S. The role of molecular genetic research in the diagnosis of hereditary polyposis syndrome. Yakut Medical Journal. 2023; (2): 49–52. (in Russian)]. doi: 10.25789/YMJ.2023.82.12. EDN: CMPYWA.

Поступила/Received 09.12.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 28.08.2025

Принята к публикации/Accepted 16.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Янус Григорий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7502-5907. ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Иевлева Аглая Геннадиевна, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; доцент кафедры общей и медицинской молекулярной генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Малыгин Артур Юрьевич, онколог клинично-диагностического отделения, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5019-2968. ORCID: 0000-0003-3619-0750.

Суспицын Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; доцент кафедры общей и молекулярной генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2362-6304. ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Алексахина Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6898-4687. Researcher ID (WOS): B-2136-2013. Author ID (Scopus): 56003023200. ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и медицинской молекулярной генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; заведующий научным отделением биологии опухолевого роста, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Янус Григорий Аркадьевич: разработка концепции научной работы, написание текста статьи.

Иевлева Аглая Геннадиевна: сбор и обработка материала, написание черновика статьи.

Малыгин Артур Юрьевич: сбор и обработка материала, написание черновика статьи.

Суспицын Евгений Николаевич: разработка концепции научной работы, критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Алексахина Светлана Николаевна: разработка концепции научной работы, написание текста статьи.

Имянитов Евгений Наумович: разработка концепции научной работы, критический анализ работы и редактирование текста 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 или добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 23-15-00461.

Конфликт интересов

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

ABOUT THE AUTHORS

Grigoriy A. Yanus, MD, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Researcher, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Aglaya G. Iyevleva, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology; Associate Professor, Department of General and Molecular Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Artur Yu. Malygin, MD, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3619-0750.

Evgeny N. Suspitsin, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology; Associate Professor, Department of General and Molecular Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Svetlana N. Aleksakhina, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): B-2136-2013. Author ID (Scopus): 56003023200. ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Medical Molecular Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Head of the Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigoriy A. Yanus: development of the scientific concept and manuscript drafting.

Aglaya G. Iyevleva: data collection and processing, preparation of the manuscript draft.

Arthur Yu. Malygin: data collection and processing, preparation of the manuscript draft.

Evgeny N. Suspitsin: development of the scientific concept, scientific editing with the incorporation of significant intellectual contributions.

Svetlana N. Aleksakhina: development of the scientific concept and manuscript drafting.

Evgeny N. Imyanитov: development of the scientific concept, scientific editing with the incorporation of significant intellectual contributions.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work

Funding

This work was supported by the RSF grant No. 23-15-00461.

Conflict of interests

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

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Перспективы эпигенетических исследований нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 128–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-128-139
For citation: *Mustafin R.N.* Prospects for epigenetic research in neurofibromatosis type 1. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 128–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-128-139

ПЕРСПЕКТИВЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является моногенной болезнью с выраженным клиническим полиморфизмом. При НФ1 определяется повышенный риск развития злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов, лейкоза, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рабдомиосаркомы, карциноидов и феохромоцитомы. Мутации в гене *NF1* служат драйверами различных спорадических злокачественных опухолей. **Цель исследования** – оценить механизмы влияния эпигенетических факторов на развитие НФ1 и возможность их использования в диагностике и лечении болезни. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary, включая публикации с февраля 1995 по февраль 2025 г. Из 1 432 найденных научных статей 56 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Анализ литературы показал, что мРНК гена *NF1* является мишенью 13 микроРНК, участвующих также в канцерогенезе спорадических опухолей нервной системы (miR-9, miR-10b, miR-16, miR-21, miR-27a, miR-27b-3p, miR-34a, miR-125a-3p, miR-128-3p, miR-137-3p, miR-147a, miR-193b, miR-204-5p). Кроме того, имеются свидетельства эволюционной и функциональной взаимосвязи гена *NF1* с ретроэлементами: образование 12 псевдогенов *NF1* на 7 разных хромосомах с помощью ферментов ретроэлементов, в интронах гена содержатся Alu и LINE, являющиеся источниками альтернативного сплайсинга и рекомбинаций, наличие горячих точек инсерционного мутагенеза. **Заключение.** Генетические исследования не подтвердили роль генов-модификаторов в качестве провоцирующих факторов развития и прогрессирования опухолевого синдрома при НФ1. Однако определена роль изменений экспрессии специфических микроРНК при формировании кожных, подкожных и плексиформных нейрофибром, злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов. Данный факт позволяет предположить перспективность исследования роли эпигенетических факторов в патогенезе болезни с целью таргетной терапии развивающихся опухолей. Сделано предположение, что дальнейшее исследование взаимосвязей гена *NF1* с ретроэлементами позволит определить новые пути лечения НФ1 и спорадических опухолей с воздействием на «порочный круг», описанный в отношении взаимосвязи других генов-супрессоров опухолей с ретроэлементами. В частности, предполагается использование произошедших от ретроэлементов микроРНК, мишенями которых является мРНК гена *NF1*.

Ключевые слова: ген *NF1*, злокачественные опухоли, микроРНК, нейрофибромы, нейрофибромин, псевдогены, эпигенетические факторы.

PROSPECTS FOR EPIGENETIC RESEARCH IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a monogenic disease with a wide range of clinical manifestations. NF1 is associated with increased risk of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST), leukemia, gastrointestinal and breast cancer, rhabdomyosarcoma, carcinoid tumors, and pheochromocytoma.

NF1 gene mutations serve as drivers of various sporadic malignancies. **The purpose of the study** was to evaluate the mechanisms by which epigenetic factors influence the development of *NF1* and the potential for their use in diagnosis and treatment. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary, including publications from February 1995 to February 2025. Of the 1432 scientific articles found, 56 were used to write the review. **Results.** An analysis of scientific literature showed that *NF1* mRNA is a target of 13 microRNAs that are also involved in carcinogenesis of sporadic nervous system tumors (miR-9, miR-10b, miR-16, miR-21, miR-27a, miR-27b-3p, miR-34a, miR-125a-3p, miR-128-3p, miR-137-3p, miR-147a, miR-193b, miR-204-5p). There is evidence of an evolutionary and functional relationship between *NF1* gene and retroelements: the formation of 12 *NF1* pseudogenes on 7 different chromosomes with the help of retroelement enzymes, *NF1* introns contain Alu and LINE, which are sources of alternative splicing and recombination, and the presence of insertional mutagenesis hot spots in *NF1*. **Conclusion.** Genetic studies have not confirmed the role of modifier genes as triggers for the development and progression of tumor syndrome in *NF1*. However, changes in the expression of specific microRNAs have been identified in the development of cutaneous, subcutaneous, and plexiform neurofibromas, MPNST. This suggests the potential of studying of epigenetic factors in *NF1* pathogenesis for targeted therapy. Further studies of the relationship between the *NF1* gene and retroelements will identify new treatment options for *NF1* and sporadic tumors by addressing the "vicious cycle" described in the relationship between other tumor suppressor genes and retroelements.

Key words: *NF1* gene, malignant tumors, microRNA, neurofibromas, neurofibromin, pseudogenes, epigenetic factors.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является одним из самых распространенных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и встречается с частотой 1:2 500 новорожденных [1]. Нейрофиброматоз 1-го типа характеризуется развитием доброкачественных неоплазм (нейрофибром) и повышенным по сравнению с общей популяцией на несколько порядков (рис. 1) риском развития различных злокачественных новообразований (ЗНО): опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), лейкоза [2], стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рабдомиосаркомы, карциноидов и феохромоцитомы [3]. Кроме того,

анализ научной литературы показал, что мутации в гене *NF1* являются частым событием в канцерогенезе sporadических ЗНО (рис. 2), способствующим химиорезистентности [4].

Ген *NF1* является супрессором опухолей, локализован на 17q11.2 и состоит из 57 экзонов. Белковый продукт гена *NF1*, нейрофибромин [5], экспрессируется преимущественно в нейронах, олигодендроцитах, клетках Шванна и лейкоцитах. Нейрофибромин является крупным белком, регулирующим различные внутриклеточные процессы, главным образом RAS-циклической АМФ, ERK/МАР киназный каскад [6]. Поэтому для лечения плексиформных нейрофибром разработан и введен в клиническую практику ин-

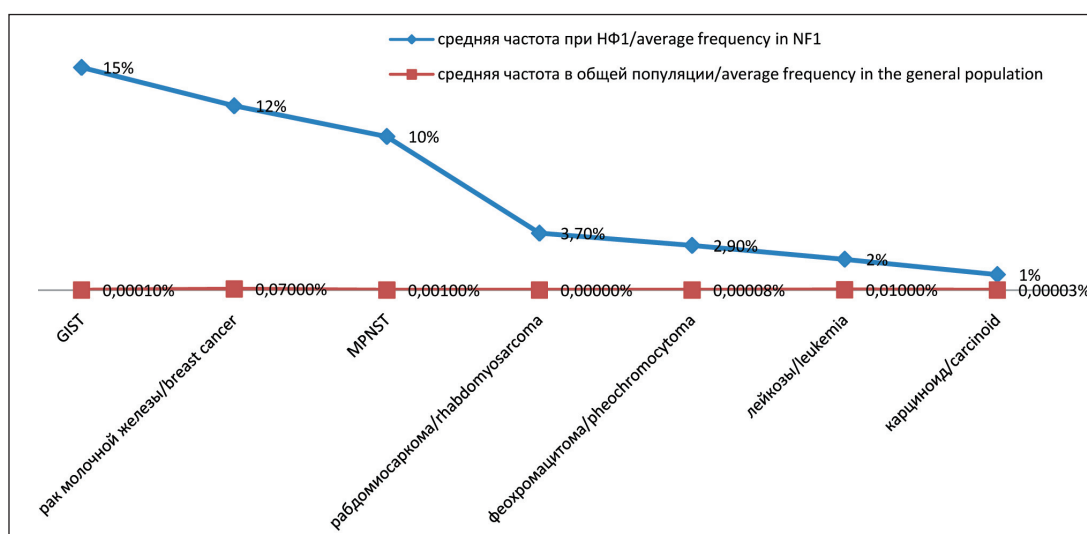


Рис. 1. Сравнительная характеристика частоты злокачественных новообразований при НФ1 и в общей популяции (по данным Z. Lim et al., 2024 [1], P. Saharafi et al., 2024 [2], S. Patil et al., 2012 [3]). Примечания: GIST – стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, MPNST – злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов; рисунок выполнен автором
Fig. 1. Comparative characteristics of the incidence of malignant neoplasms in *NF1* and in the general population (according to Z. Lim et al., 2024 [1], P. Saharafi et al., 2024 [2], S. Patil et al., 2012 [3])). Notes: GIST – gastrointestinal stromal tumors, MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumors; created by the author

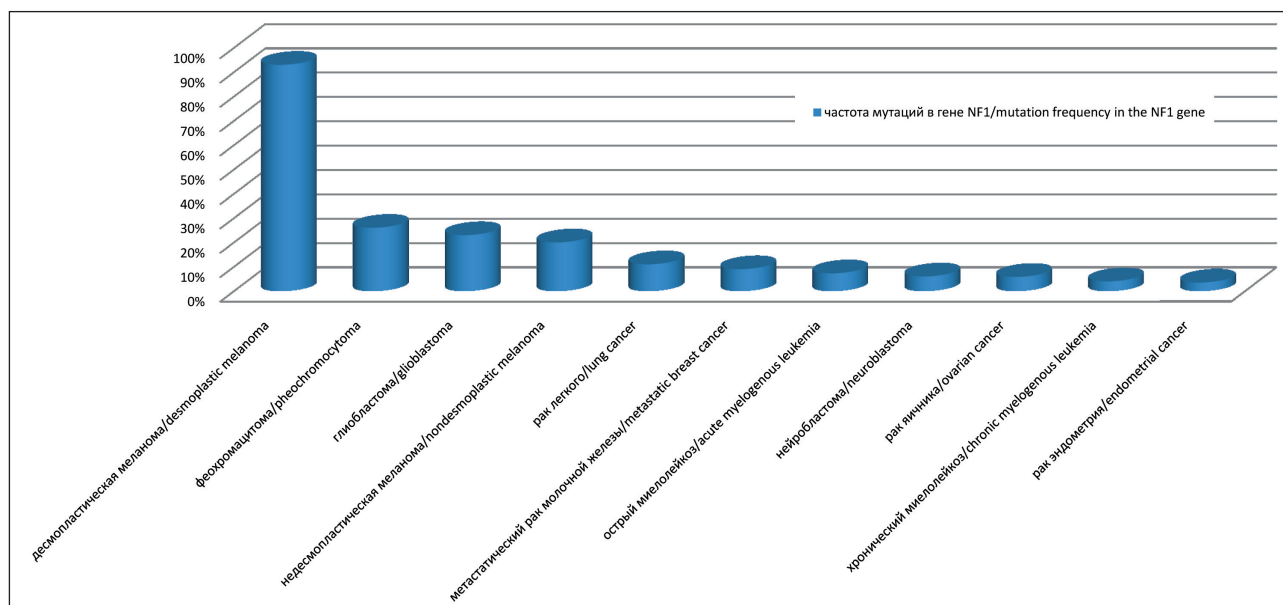


Рис. 2. Роль мутаций в гене *NF1* в развитии спорадических злокачественных опухолей. Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 2. The role of mutations in the *NF1* gene in the development of sporadic malignant tumors. Note: created by the author

гибитор митоген-активируемой протеинкиназы селуметиниб. Однако он назначается строго по показаниям детям до 18 лет при наличии у них неоперабельных плексиформных нейрофибром [7]. Актуальным остается вопрос по разработке новых способов лечения НФ1, не только плексиформных нейрофибром, но также когнитивного дефицита и множественных опухолей на теле. Нейрофиброматоз 1-го типа характеризуется также выраженным клиническим полиморфизмом и наличием атипичных форм [8]. Более чем у 70 % больных НФ1 развивается поражение ЦНС, включая различные доброкачественные и злокачественные опухоли, а также аномалии без неопластических процессов [9]. Согласно проведенному систематическому обзору, в литературе нет достоверных данных о роли генов-модификаторов в патогенезе болезни [8]. Однако описаны эпигенетические особенности механизмов развития опухолевого синдрома, исследование которых перспективно как для прогнозирования течения болезни, так и для таргетной терапии НФ1.

Клиническая значимость эпигенетических факторов при НФ1

В ряде клинических исследований определено изменение эпигенетических факторов при развитии опухолей у больных НФ1. Кожные и плексиформные нейрофибромы при НФ1 характеризуются идентичной гистологией, но разной скоростью роста и риском злокачественной трансформации. Однако исследование профилей метилирования показало, что данные типы опухолей являются эпигенетически различными. Также определена корреляция между метилированием CpG и размером опухоли [10]. По характеру метилирования

ДНК глиомы подразделены на 2 подгруппы. Для 1-й подгруппы «пилоцитарной астроцитомы, возникающей на фоне НФ1» с вялотекущим клиническим течением определена уникальная эпигенетическая сигнатура с биаллельной инактивацией гена *NF1*. Для 2-й подгруппы с агрессивным течением высокозлокачественной астроцитомы выявлены дополнительные онкогенные изменения, такие как гомозиготная делеция супрессора опухоли *CDKN2A* и мутации гена *ATRX* [11]. Показана роль гиперметилирования энхансера *NF1* в образцах высокозлокачественной астроцитомы с пилоидными признаками как при спорадическом типе опухоли, так и у больных НФ1 с данным типом астроцитомы [12].

Исследование образцов MPNST у больных НФ1 позволило идентифицировать эпигенетическую инактивацию второго аллеля *NF1*, а также биаллельную инактивацию генов-супрессоров опухоли *CDKN2A*, *TP53*, *PRC2* и уникальный статус триметилирования *H3K27*. MPNST с потерей *H3K27me3* развивались путем значительных хромосомных перестроек с низким уровнем инфильтрации иммунными клетками [13]. Описано изменение ландшафта метилирования ДНК, характерное для MPNST у больных НФ1. При полногеномном профилировании метилирования ДНК у больных с MPNST и клеточных линий MPNST выявлено 73 кандидатных CpG, метилирование которых специфично для данного ЗНО и значимо отличалось от обычных нейрофибром при НФ1. Чувствительность данных оказалась >88 %, специфичность >91 %. Более того, в ДНК образцов плазмы больных НФ1 с MPNST определено 15 дифференциально метилированных CpG-островков, отличающих от больных НФ1 без MPNST. Это свидетельствует

о возможности применения полученных данных для раннего выявления MPNST при НФ1 [14]. В то же время исследование атипичных нейрофибром, которые характеризуются высокой частотой малигнизации, показало, что, несмотря на гистологические отличия, они обладают особенностями метилирования ДНК, сходными с доброкачественными нейрофибромами. Поэтому эпигенетические особенности могут служить более специфическими диагностическими маркерами, чем результаты гистологического анализа [15].

Эпигенетические нарушения у больных НФ1 могут служить также причинами патологии ЦНС без неопластических изменений. Например, развивающиеся не менее чем у 4 % пациентов кисты головного мозга [16] могут представлять собой беловатые желеобразные массы из веретенообразных клеток (напоминающих трабекулярные клетки паутинной оболочки) и не отличаться по данным электронной микроскопии от нормальных клеток паутинной оболочки. Однако анализ метилирования ДНК показал, что данные поражения отличаются от здоровых мозговых оболочек, что свидетельствует о роли нарушений метилирования в таких процессах [9]. Можно предположить, что эпигенетические нарушения могут также лежать в основе когнитивных нарушений и психических расстройств у больных НФ1. Исследование процессов, лежащих в основе данных нарушений, перспективно в связи с обратимостью изменений и возможностью таргетного воздействия с использованием микроРНК в качестве инструментов и мишеней. Это связано с тем, что микроРНК оказывают ингибирующий эффект на экспрессию генов не только путем связывания со специфическими последовательностями мРНК и блокируя трансляцию, но также служат гидами для ДНК-метилтрансфераз, вызывая таким образом эффект на метилирование ДНК в специфических участках генома. Данный механизм, называемый РНК-зависимое метилирование ДНК (RdDM – RNA-dependent DNA methylation), ранее описанный только у растений, открыт также в клетках человека [17, 18]. МикроРНК относятся к некодирующим РНК (нкРНК), которые принадлежат к эпигенетическим факторам, регулирующим экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, ремоделирующим хроматин и изменяющим сигнальную трансдукцию. К нкРНК относятся также длинные нкРНК и кольцевые РНК.

Систематические обзоры научной литературы свидетельствуют о вовлеченности ряда микроРНК и длинных нкРНК в развитие опухолей при НФ1 [19]. Дисрегуляция микроРНК играет решающую роль в иницировании и развитии MPNST у больных НФ1 [20]. Данные изменения могут служить причинами описанных специфических изменений метилирования ДНК при MPNST [13, 14], поскольку микроРНК являются гидами для

ДНК-метилтрансфераз в механизмах RdDM [17, 18]. Определено влияние повышенной экспрессии специфических микроРНК, регулирующих онкогены и онкосупрессоры, на развитие плексиформных нейрофибром и MPNST. В клинических исследованиях в плексиформных нейрофибромах больных НФ1 был определен повышенный уровень miR-486-3p, а также нарушение экспрессии miR-143, miR-145, miR-181a, miR-370, регулирующих RAS-МАК. В образцах MPNST, взятых от больных НФ1, в клинических исследованиях определено значительное нарушение экспрессии miR-19a, miR-106b, miR-301a (регулируют *PTEN*), miR-10b, miR-195, let-7b (вовлечены в управление RAS-МАПК), miR-9, miR-135a, miR-135b, miR-200c, let-7b (регулируют мезенхимальный переход), miR-9, miR-10b, miR-210, miR-196b (ингибируют гены *HOX*), miR-20a, miR-106b, miR-129-3p, miR-195, miR-449a, let-7b (регулируют клеточный цикл) [21].

В образцах MPNST, взятых у больных НФ1, выявлена сниженная экспрессия miR-143-3p, miR-145-5p, let-7b-5p, а также повышенная – miR-135b-5p, miR-889-3p [22]. Повышенные уровни в образцах плексиформных нейрофибром определены для miR-143 (влияет на *KRAS*), miR-145 (влияет на *RREB1*), miR-181, miR-181a (влияет на *KRAS* и *ATM*), miR-193a-5p, miR-362-5p, miR-370 (влияет на *MAP3K8*), miR-483-5p, miR-486-3p (влияет на *PTEN*). В дальнейшем в исследованиях *in vivo* и *in vitro* выявлено, что развитию MPNST способствуют miR-9 (мишени – *CDH1*, *CDX2*), miR-10a (мишень – *HOXD10*), miR-10b (мишени – *HOXA3*, *HOXD10*, *NF1*), miR-18a, miR-19a (мишени – *PTEN*, *CCND1*), miR-19b, miR-20a (мишени – *CCND1*, *E2F1*), miR-31, miR-93, miR-106b (мишени – *PTEN*, *CCND1*, *E2F1*), miR-129-3p (мишень – *CDK6*), miR-130b, miR-135a, miR-135b (мишень – *APC*), miR-137, miR-148a, miR-192, miR-196b (мишень – *HOXB8*), miR-210 (мишени – *HOXA1*, *HOXA3*, *HOXA9*, *E2F3*), miR-224, miR-301a, miR-301b (мишень – *PTEN*), miR-425, miR-452, miR-454, miR-484, miR-449a (мишени – *CCND1*, *HDAC1*) [23]. Таким образом, в развитии плексиформных нейрофибром и MPNST в клинических и экспериментальных исследованиях обнаружено эпигенетическое влияние микроРНК на различные гены-супрессоры опухолей (табл. 1). Определена роль повышенной экспрессии miR-155, регулирующей RAS/МАПК, в развитии плексиформных нейрофибром. Фармакологическое и генетическое ингибирование miR-155 уменьшало количество сфер в данных опухолях, а делеция miR-155 *in vivo* снижала количество и объем плексиформных нейрофибром [24]. Достоверно сниженный уровень miR-612 определен в MPNST больных НФ1. Данная микроРНК подавляет пролиферацию и миграцию клеток и вызывает апоптоз клеток. Мишенью miR-612 является мРНК гена *FAIM2* [20].

Помимо микроРНК перспективно исследование влияния различных препаратов на эпигенетиче-

Таблица 1/Table 1

Роль специфических микроРНК в развитии опухолей у больных НФ1
The role of specific microRNAs in tumor development in patients with NF1

Опухоль/Tumor	микроРНК/miRNA	Эффект воздействия/Impact effect
Плексиформные нейрофибромы/ Plexiform neurofibromas	miR-143, miR-145, miR-181a, miR-370	Регулируют RAS-МАК/Regulate RAS-MAK [21, 23]
	miR-193a-5p, miR-362-5p, miR-370	Регулируют MAP3K8/Regulate MAP3K8 [23]
	miR-483-5p, miR-486-3p	Регулируют PTEN/Regulate PTEN [23]
MPNST	miR-19a, miR-106b, miR-301a	Регулируют PTEN/Regulate PTEN [21]
	miR-10b, miR-195, let-7b, miR-155	Регулируют RAS-MAPK/Regulate RAS-MAPK [21, 24]
	miR-9, miR-135a, miR-135b, miR-200c, let-7b	Регулируют мезенхимальный переход/ Regulate mesenchymal transition [21–23]
	miR-9, miR-10a, miR-10b, miR-210, miR-196b	Ингибируют гены <i>HOX</i> /inhibit <i>HOX</i> genes [21–23]
	miR-20a, miR-106b, miR-129-3p, miR-195, miR-449a, let-7b	Регулируют клеточный цикл/Regulate the cell cycle [21–23]
	miR-135b-5p	Ингибирование генов <i>LZTS1</i> , <i>SYT2</i> , <i>SMIM13</i> , <i>NR3C2</i> , <i>TMEM168</i> , <i>FOXN3</i> , <i>CPLX2</i> , <i>RUNX2</i> , <i>B3GLCT</i> , <i>CPLX1</i> / Inhibits <i>LZTS1</i> , <i>SYT2</i> , <i>SMIM13</i> , <i>NR3C2</i> , <i>TMEM168</i> , <i>FOXN3</i> , <i>CPLX2</i> , <i>RUNX2</i> , <i>B3GLCT</i> , <i>CPLX1</i> genes [22]
	miR-889-3p	Ингибируют гены <i>TMC1</i> , <i>RPS6KA6</i> , <i>FLII</i> , <i>PHF6</i> , <i>DDX3X</i> , <i>ABII</i> / inhibits <i>RPS6KA6</i> , <i>FLII</i> , <i>PHF6</i> , <i>DDX3X</i> , <i>ABII</i> genes [22]
	miR-9	Ингибирует гены <i>CDH1</i> , <i>CDX2</i> / Inhibits <i>CDH1</i> and <i>CDX2</i> genes [23]
	miR-18a, 19a, miR-224, miR-301a, miR-301b	Ингибируют гены <i>PTEN</i> , <i>CCND1</i> / Inhibit <i>PTEN</i> and <i>CCND1</i> genes [23]
	miR-19b, miR-20a	Ингибируют гены <i>CCND1</i> , <i>E2F1</i> / Inhibit <i>CCND1</i> and <i>E2F1</i> genes [23]
	miR-31, miR-93, miR-106b	Ингибируют гены <i>PTEN</i> , <i>CCND1</i> , <i>E2F1</i> / Inhibit <i>PTEN</i> , <i>CCND1</i> and <i>E2F1</i> genes [23]
	miR-130b, miR-135a, miR-135b	Ингибируют ген <i>APC</i> /Inhibit <i>APC</i> gene [23]
	miR-137, miR-148a, miR-192, miR-196b	Ингибируют ген <i>HOXB8</i> /Inhibit <i>HOXB8</i> gene [23]
	miR-210	Ингибируют гены <i>HOXA1</i> , <i>HOXA3</i> , <i>HOXA9</i> , <i>E2F3</i> /Inhibits <i>HOXA1</i> , <i>HOXA3</i> , <i>HOXA9</i> , <i>E2F3</i> genes [23]
	miR-425, miR-452, miR-454, miR-484, miR-449a	Ингибируют гены <i>CCND1</i> , <i>HDAC1</i> / Inhibit <i>CCND1</i> and <i>HDAC1</i> genes [23]
	miR-612	Ингибирует ген <i>FAIM2</i> /Inhibits <i>FAIM2</i> gene [20]

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

скую регуляцию в развитии опухолей при НФ1. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что производное из куркумы Calebin-A ингибирует пролиферацию MPNST за счет снижения активности ацетилтрансферазы гистонов с подавлением экспрессии сурвивина и hTERT [25]. Поскольку микроРНК играют важную роль в развитии опухолей при НФ1, это предполагает их возможные взаимосвязи с геном *NF1*, который имеет ключевое значение в онкогенезе при НФ1. Соответственно, возможно использование микроРНК, взаимодействующих с геном *NF1*, в противоопухолевой таргетной терапии. Показано, что miR-103a-3p при немелкоклеточном раке легкого способствует резистентности к цисплатину [26]. При раке желудка определена стимулирующая роль повышенной экспрессии miR-107, которая ингибирует *NF1*, связываясь с 3'-UTR его мРНК. Уровень данной микроРНК коррелировал с размером опухолей и

глубиной их инвазии [27]. В связи с этим перспективно подробное изучение взаимосвязи гена *NF1* со специфическими микроРНК.

Взаимосвязь гена *NF1* с микроРНК

Изменение экспрессии *NF1* оказывает свое влияние на канцерогенез не только непосредственным снятием контроля активации онкогенов RAS, но также эпигенетическими путями за счет изменения взаимодействия белка нейрофибромина с различными субстратами (в связи с наличием множества функциональных доменов (рис. 3)) [6]. Кроме того, мРНК гена *NF1* взаимодействует со специфическими микроРНК. В тканях глиомы определена повышенная экспрессия miR-9, мишенью которой являются гены *NF1* и *CREB* [28]. *NF1* является мишенью miR-16, которая комплементарно связывается с кольцевой РНК circNF1 (образуется путем обратного сплайсинга экзонов

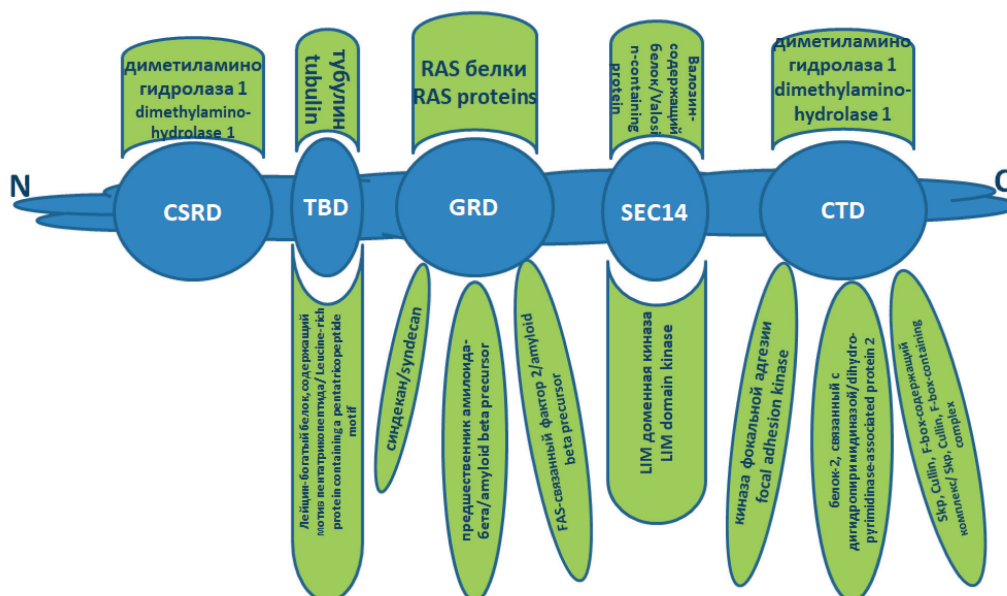


Рис. 3. Схема строения белка нейрофибромина и взаимодействия его доменов с различными белками.

Примечание: CSRD – цистеин-серин-богатый домен, TBD – тубулин-связывающий домен, GRD – GAP-связанный домен, SEC14 – Sec14 домен, CTD – C-концевой домен; рисунок выполнен автором

Fig. 3. Schematic diagram of the structure of the neurofibromin protein and the interaction of its domains with various proteins.

Notes: CSRD – cysteine-serine-rich domain, TBD – tubulin-binding domain, GRD – GAP-associated domain, SEC14 – Sec14 domain, CTD – C-terminal domain; created by the author

2–8 гена NF1). Мишенями miR-16 являются также гены *AKT3*, *MAP7* [29]. Также в тканях глиомы по сравнению с контрольными образцами определен повышенный уровень miR-27a-3p, которая подавляет мРНК гена *NF1*. В то же время усиление экспрессии *NF1* отменяло регуляторные эффекты miR-27a-3p резистентных клеток глиомы [30]. miR-27a-3p и miR-27b-3p способствуют развитию НФ1 путем воздействия на мРНК гена *NF1*. В клетках Шванна кожных и плексиформных нейрофибром, а также в линиях клеток MPNST определены повышенные уровни miR-27a-3p и miR-27b-3p. В экспериментах миметики этих микроРНК способствуют пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток. Ингибиторы miR-27a-3p и miR-27b-3p оказывали противоположный эффект [31]. Ген *NF1* является также мишенью miR-147a, повышенная экспрессия которой определена при прогрессирующем надъядерном параличе [32].

Транскрипт гена *NF1* является также мишенью различных специфических микроРНК (рис. 4), таких как miR-10b [33], miR-21, miR-34a, miR-204-5p [34], miR-103, miR-128-3p, miR-137-3p [35], miR-193b [36], повышенные уровни которых подавляют экспрессию нейрофибромина и способствуют избыточной пролиферации клеток. Согласно анализу репортера люциферазы, ген *NF1* является мишенью miR-125a-3p [37]. Помимо участия в канцерогенезе при НФ1, вышеперечисленные микроРНК, мишенью которых является ген *NF1*, участвуют в развитии спорадических злокачественных новообразований нервной системы. miR-16 характеризуется низкой экспрессией в астроцитах

головного мозга, подавляя пролиферацию клеток и стимулируя апоптоз [38]. Онкосупрессорная miR-21 ингибирует развитие глиомы путем нацеливания на S100A10 [39]. miR-27b-3p подавляет прогрессирование глиомы за счет регуляторного воздействия на YAP1 [40]. Определены низкие уровни miR-34a при мультиформной глиобластоме. Данная микроРНК связывается с 3'UTR гена *SV2B* (кодирует гликопротеин синаптических везикул) [41]. В тканях глиомы miR-125a-3p проявляла функцию супрессора опухоли за счет ингибирования пути p38/MAPK [42].

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что miR-128-3p в клетках глиобластомы ингибирует экспрессию мРНК *NUSAP1* (nucleolar and spindle-associated protein 1), участвующего в развитии глиобластомы. Соответственно, данная микроРНК проявляет онкосупрессорные свойства [43]. miR-137-3p, ингибирующая мРНК гена *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) и Wnt сигнальные пути, подавляет развитие пролактиномы [44]. В тканях глиобластомы снижены уровни miR-147a. Эксперименты на клеточных линиях глиобластомы показали, что miR-147a ингибирует *SLC40A1*, нарушая опосредованный белком SLC40A1 экспорт железа и индуцируя таким образом ферроптоз [45]. В сыворотке крови больных глиомами, а также в тканях и клеточных линиях глиомы определена повышенная экспрессия miR-193b [46]. Анализ экспрессии miR-204-5p в тканях глиомы показал значительное снижение уровней данной микроРНК, которая является мишенью длинной нРНК XIST, проявляющей онкогенные свойства [47]. Повы-

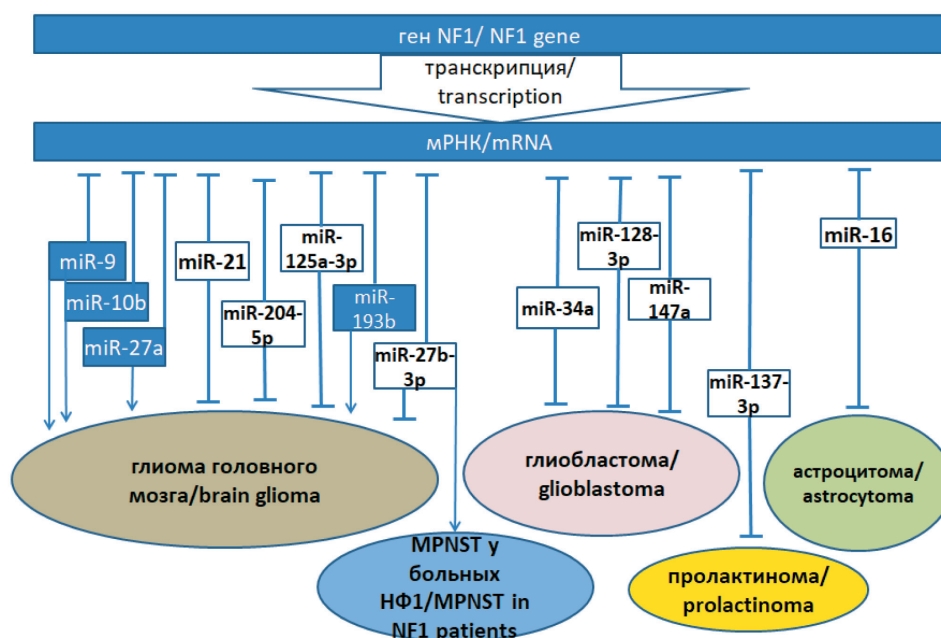


Рис. 4. Схема участия взаимодействующих с мРНК гена *NF1* в канцерогенезе спорадических злокачественных новообразований головного мозга (знаком $\top$ обозначено ингибирование экспрессии и подавление развития опухоли, знаком $\downarrow$ – стимулирование развития опухоли). Синим цветом обозначены микроРНК, онкогенные в отношении спорадических новообразований, белым цветом – онкосупрессорные микроРНК. Примечание: рисунок выполнен автором

Fig. 4. Scheme of participation of *NF1* gene mRNA interacting with carcinogenesis of sporadic malignant neoplasms of the brain (the $\top$ sign indicates inhibition of expression and suppression of tumor development, the $\downarrow$ sign indicates stimulation of tumor development). MicroRNAs that are oncogenic in relation to sporadic neoplasms are shown in blue, and tumor suppressor microRNAs are shown in white. Note: created by the author

шенная экспрессия miR-10b-5p оказалась наиболее повышенной в глиоме головного мозга высокой степени злокачественности. В экспериментах снижение уровня miR-10b-5p приводило к снижению инвазии в линиях клеток данного типа глиомы [48]. На рис. 4 представлены данные об участии в канцерогенезе спорадических ЗНО микроРНК, взаимодействующих с мРНК гена *NF1*.

Интересно отметить, что из 13 микроРНК, взаимодействующих с мРНК гена *NF1*, 9 микроРНК проявляют свойства супрессоров опухолей, хотя в путях ингибирования *NF1* они являются онкогенными (поскольку подавляют экспрессию нейрофибромина). Таким образом, при использовании специфических микроРНК в качестве мишеней для воздействия в таргетной терапии опухолевого синдрома при НФ1 нужно учитывать многостороннее влияние данных молекул. Одни и те же микроРНК могут проявлять как онкогенные свойства при НФ1 (miR-21, miR-27b-3p, miR-125a-3p, miR-204-5p, miR-34a, miR-128-3p, miR-147a, miR-137-3p, miR-16) за счет подавления экспрессии нейрофибромина, так и онкосупрессорные свойства при спорадических опухолях головного мозга за счет связывания с мРНК онкогенов. Данный факт свидетельствует о необходимости глубоких биоинформационных исследований для проектирования таргетной терапии опухолевого синдрома при НФ1 с использованием микроРНК в качестве инструментов или мишеней.

Взаимосвязь гена *NF1* с ретроэлементами

Вышеописанная роль микроРНК в патогенезе опухолей при НФ1, а также участие взаимодействующих с мРНК гена *NF1* микроРНК в канцерогенезе спорадических опухолей позволяют предположить значение ретроэлементов в данных процессах. Поскольку гены-супрессоры опухолей, такие как *ATM*, *BRCA1*, *p53*, *RB1*, *VHL*, характеризуются свойством ингибировать РЭ, тем самым предотвращая геномную нестабильность, а также формированием «порочного круга» вследствие наличия в них горячих точек инсерционного мутагенеза [49], можно предположить наличие подобных свойств в отношении гена *NF1*. Действительно, интроны *NF1* обогащены полиморфными инсерциями LINE и SINE. Для гена *NF1* выявлена повышенная частота мутабельности вследствие инсерций. Определено, что инсерции ретроэлементов в ген *NF1* являются причинами НФ1 более чем в 0,4 % случаев (выявлено 14 инсерций Alu и 3 инсерции LINE1), что свидетельствует о наличии горячих точек инсерционного мутагенеза гена *NF1*. Кроме того, обогащение локуса *NF1* ретротранспозициями способствует повышенной частоте делеций вследствие рекомбинаций с РЭ на других хромосомах [50].

РЭ представляют собой участки генома, способные к перемещениям в новые локусы с помощью кодируемых собственными (автономные РЭ) генами ферментов или с помощью ферментов других РЭ

(неавтономные РЭ). К автономным РЭ относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR) РЭ, главным образом, представленные эндогенными ретровирусами человека (HERV), которые занимают 8 % генома человека [49]. LINE1 представляют собой автономные ретроэлементы, не содержащие длинные концевые повторы (LTR). В геноме человека они занимают около 17 % всех нуклеотидных последовательностей, составляя около 500 000 копий, из которых полностью сохранили свою активность около 100. Среди неавтономных не содержащих LTR элементов SINE наиболее распространены в геноме человека Alu. Они занимают около 10 % всех последовательностей ДНК. Alu используют ферменты LINE1 для своих транспозиций, представлены более 1 млн копий, из которых 100 000 способны к перемещениям [51]. Известны также составные РЭ, такие как SVA (SINE-VNTR-Alu), которые представляют 0,2 % генома человека [52].

Большинство LINE1 утратили способность к транспозициям благодаря накоплению точковых мутаций, 5'-укорочения, делеций и других перестроек [50]. Такие LINE1 состоят из 6 000 пар нуклеотидов, содержат 3'-поли-А хвост и две открытые рамки считывания, которые кодируют белки pORF1 и pORF2. Из них pORF2 состоит из обратной транскриптазы и интегразы – ферментов, необходимых для образования кДНК из РНК и ее встраивания в новый локус генома. При этом данные ферменты не отличаются высокой специфичностью, поэтому, помимо собственных мРНК LINE1, они могут образовывать копии кДНК неавтономных РЭ и даже мРНК белок-кодирующих генов (в том числе *NF1*) с их инсерцией [50]. Этим можно объяснить формирование 12 псевдогенов *NF1* в геноме человека, распределенных по 7 хромосомам: 2, 12, 14, 15, 18, 21 и 22. Большинство из них локализуется в перичентромерных областях, а на хромосоме 2 в локусе остатка предковой центромеры (2q21). Вследствие отсутствия селективного давления псевдогены могут аккумулировать мутации и рекомбинировать с функциональным *NF1* путем межхромосомной генной конверсии (нереципрокного обмена нуклеотидами) [5].

В некоторых случаях причиной НФ1 могут быть мутации в областях интронов гена *NF1* (создающие альтернативные сплайсинговые варианты) и структурные перестройки повторяющихся последовательностей. Поскольку Alu-элементы являются важными источниками сайтов альтернативного сплайсинга [53], инсерции РЭ являются источниками глубоких интронных вариантов мутаций, приводящих к aberrантному сплайсингу, являющихся причинами НФ1 [53]. Опубликованы результаты исследования семьи с НФ1, который обусловлен вставкой LINE1 в интрон 15 гена *NF1*, что привело к пропуску экзона 15. Данный вариант обнаружен с помощью комбинированного подхода оптического картирования генома, WGS (whole-

genome sequencing) и исследования кДНК [50]. Последовательности Alu являются источниками полиморфных сайтов сплайсинга [54]. О роли РЭ в регуляции функционирования гена *NF1* свидетельствует существование нескольких сплайсинговых вариантов продуктов экспрессии гена. Это связано со способностью РЭ образовывать альтернативные сайты сплайсинга с включением 4 нормальных внутрирамочных изоформ альтернативного сплайсинга продукта гена *NF1* [53].

РЭ также играют роль в формировании протяженных делеций в локусе 17q11.2 с охватом гена *NF1*, которые определяются у 5–10 % больных НФ1 и происходят в повторяющихся (рекуррентных) точках разрыва вследствие неаллельной гомологичной рекомбинации (NAHR) между высокогомологичными дуплицированными последовательностями в области гена *NF1*. Около 70–80 % случаев делеций (1-го типа) имеют размеры 1,4 мегабаз с точками разрывов в низкокопийных повторах NF1-REPa и NF1-REPs. Делеции 2-го типа, размером 1,2 мегабаз, представлены точками разрывов в гене SUZ12 и его псевдогене SUZ12P, определяются в 10–20 % случаев. Делеции 3-го типа происходят в точках разрыва в пределах NF1-REPb и NF1-REPs и наблюдаются в 1,4–4 % случаев. Описанные три типа делеций являются рекуррентными у множества больных НФ1. Рекомбинирующие в точках разрывов низкокопийные повторы, такие как NF1-REPa и NF1-REPs, характеризуются высокой гомологией последовательностей в пределах 50 килобаз [19]. РЭ являются важными источниками NAHR в канцерогенезе [55] и поэтому могут быть важными причинами делеций *NF1* с инактивацией гена как при НФ1, так и в спорадическом канцерогенезе. Хотя подобно другим генам-супрессорам опухолей (*ATM*, *BRCA1*, *p53*, *RBI*, *VHL*), напрямую ингибирующим ретроэлементы [49], для гена *NF1* пока не описано таких свойств, имеются опосредованные данные такого влияния. Это связано с взаимодействием транскрипта *NF1* со специфическими микроРНК, образующимися из последовательностей РЭ. Анализ баз данных mRDB (<https://mirdb.org>) и MDTE о происхождении микроРНК от ретроэлементов [56] позволил выявить 24 таких микроРНК, среди которых 12 микроРНК произошли от LINE, 12 – от SINE (табл. 2).

Заключение

НФ1 обусловлен мутациями в гене *NF1* и характеризуется выраженным повышением риска развития специфических ЗНО. В то же время во многих спорадических ЗНО обнаруживаются мутации в гене *NF1*, играющие роль драйверов канцерогенеза и участвующие в формировании фармако-резистентности. У больных НФ1 определяется выраженная клиническая вариабельность с разной степенью проявлений опухолевого синдрома и

Таблица 2/Table 2

Произшедшие от LINE и SINE микроРНК, мишенями которых является *NF1*
LINE and SINE derived microRNAs targeting *NF1* gene

№	Название микроРНК/ miRNA name	Ретроэлемент-источник микроРНК/ Retroelement source of miRNA	Характеристика ретроэлемента/ Characteristics of a retroelement
1.	miR-374c-5p	LINE2	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous non-LTR retroelement
2.	miR-552-3p	LINE1	
3.	miR-576-5p	LINE1	
4.	miR-582-5p	LINE-CR1	
5.	miR-625-5p	LINE1	
6.	miR-1271-5p	LINE2	
7.	miR-1285-3p	SINE-Alu	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement
8.	miR-3163	SINE-MIR	
9.	miR-3168	SINE-MIR	
10.	miR-3617-5p	SINE-MIR	
11.	miR-4452	SINE-Alu	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous non-LTR retroelement
12.	miR-4457	LINE1	
13.	miR-4676-3p	LINE2	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement
14.	miR-4797-3p	SINE-5S-Du-L2	
15.	miR-4801	SINE-MIR	
16.	miR-5003-3p	SINE-MIR	
17.	miR-5584-5p	SINE-MIR	
18.	miR-5684	SINE-Alu	
19.	miR-6887-5p	LINE2	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous on-LTR retroelement
20.	miR-7151-3p	LINE1	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement
21.	miR-7851-3p	SINE-Alu	
22.	miR-8084	LINE1	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous non-LTR retroelement
23.	miR-9985	LINE1	
24.	miR-10523-5p	SINE-MIR	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

развития ЗНО. Поэтому выяснение причин, провоцирующих развитие нейрофибром, может стать основой для их прогнозирования, профилактики и таргетной терапии. Значение генов-модификаторов в данных процессах не доказано. Однако определена роль специфических микроРНК. В обзоре описано участие специфических микроРНК в развитии плексиформных нейрофибром и MPNST, которые могли бы быть использованы в качестве прогностических маркеров и мишеней в таргетной терапии. Анализ литературы позволил найти 13 специфических микроРНК, нацеленных на мРНК гена *NF1* и участвующих в канцерогенезе других спорадических опухолей нервной системы, что свидетельствует о возможности модулирования экспрессией гена при НФ1 и спорадических ЗНО с использованием этих микроРНК. Поскольку для генов-супрессоров опухолей характерна взаиморегуляция с ретроэлементами, приводящая к про-

грессированию канцерогенеза, проведен поиск данных о влиянии ретроэлементов на ген *NF1*. Обнаружено, что в гене *NF1* находятся горячие точки инсерционного мутагенеза, сам ген содержит полиморфные интеграции LINE и SINE. С помощью ферментов LINE в эволюции сформировано 12 псевдогенов, распределенных по 7 различным хромосомам. Расположенные в интронах гена *NF1* ретроэлементы также являются причиной мутаций вследствие рекомбинаций с гомологичными последовательностями. Кроме того, определено 24 произошедших от LINE и SINE микроРНК, мишенью которых является мРНК гена *NF1*. Описанные взаимосвязи гена *NF1* с ретроэлементами свидетельствуют о возможности воздействия на развитие опухолевого синдрома при НФ1 с помощью модулирования активности ретроэлементов, в том числе с использованием в качестве объектов вышеописанных 24 микроРНК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C., Puhaindran M.E. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type 1 (NF1): a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2024; 22(1): 14. doi: 10.1186/s12957-023-03296-z.

2. Saharafi P., Akar İ., Ersoy-Evans S., Anlar B., Varan A., Vargel I., Cetin M., Ayter S. Assessment of Ecotropic Viral Integration Site 2B (EVI2B) Gene in Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Neurofibromatosis Type 1 NF1 Tumors. Biochem Genet. 2024; 62(2): 1263–76. doi: 10.1007/s10528-023-10480-z.

3. Patil S, Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist*. 2012; 17(1): 101–16. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0181.
4. Мустафин Р.Н. Роль мутаций в гене NF1 в спорадическом канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии. 2021; 8(3): 25–33. [Mustafin R.N. The role of mutations in NF1 gene in sporadic carcinogenesis. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8(3): 25–33. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-25-33. EDN: EXRQZK.
5. Luijten M., Fahsold R., Mischung C., Westerveld A., Nurnberg P., Hulsebos T.J. Limited contribution of interchromosomal gene conversion to NF1 gene mutation. *J. Med. Genet.* 2001; 38(7): 481–85. doi: 10.1136/jmg.38.7.481.
6. Mo J., Moye S.L., McKay R.M., Le L.Q. Neurofibromin and suppression of tumorigenesis: beyond the GAP. *Oncogene*. 2022; 41(9): 1235–51. doi: 10.1038/s41388-021-02156-y.
7. Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 119–24. [Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(3): 119–24. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124. EDN: WTXDC.
8. Мустафин Р.Н. Атипичные формы и гено-фенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 98–109. [Mustafin R.N. Atypical clinical manifestations and genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(4): 98–109. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109. EDN: EMRWCL.
9. Maehara T., Yamazaki A., Kawabata-Iwakawa R., Fukuoka K., Akazawa A., Okura N., Nishiyama M., Nassiri F., Wang J.Z., Zadeh G., Kikuta K., Oka H., Hirato J., Yokoo H., Nobusawa S. Hyperplasia of Arachnoid Trabecular Cells: A Hitherto Undescribed Lesion Observed in the Setting of Neurofibromatosis Type 1. *Am J Surg Pathol*. 2023; 47(7): 819–25. doi: 10.1097/PAS.0000000000002056.
10. Grit J.L., Johnson B.K., Dischinger P.S., J Essenburg C., Adams M., Campbell S., Pollard K., Pratilas C.A., Triche T.J. Jr., Graveel C.R., Steensma M.R. Distinctive epigenomic alterations in NF1-deficient cutaneous and plexiform neurofibromas drive differential MKK/p38 signaling. *Epigenetics Chromatin*. 2021; 14(1): 7. doi: 10.1186/s13072-020-00380-6.
11. Lucas C.G., Sloan E.A., Gupta R., Wu J., Pratt D., Vasudevan H.N., Ravindranathan A., Barreto J., Williams E.A., Shai A., Whipple N.S., Bruggers C.S., Maher O., Nabors B., Rodriguez M., Samuel D., Brown M., Carmichael J., Lu R., Mirchia K., Sullivan D.V., Pekmezci M., Tihan T., Bollen A.W., Perry A., Banerjee A., Mueller S., Gupta N., Hervey-Jumper S.L., Oberheim Bush N.A., Daras M., Taylor J.W., Butowski N.A., de Groot J., Clarke J.L., Raleigh D.R., Costello J.F., Phillips J.J., Reddy A.T., Chang S.M., Berger M.S., Solomon D.A. Multiplatform molecular analyses refine classification of gliomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2022; 144(4): 747–65. doi: 10.1007/s00401-022-02478-5.
12. Cimino P.J., Ketchum C., Turakulov R., Singh O., Abdullaev Z., Giannini C., Pytel P., Lopez G.Y., Colman H., Nasrallah M.P., Santi M., Fernandes I.L., Nirschl J., Dahiya S., Neill S., Solomon D., Perez E., Capper D., Mani H., Caccamo D., Ball M., Badruddoja M., Chkheidze R., Camelo-Piragua S., Fullmer J., Alexandrescu S., Yeaney G., Eberhart C., Martinez-Lage M., Chen J., Zach L., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Hefti M., Lopes M.B., Nuechterlein N., Horbinski C., Rodriguez F.J., Quezada M., Pratt D., Aldape K. Expanded analysis of high-grade astrocytoma with piloid features identifies an epigenetically and clinically distinct subtype associated with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2023; 145(1): 71–82. doi: 10.1007/s00401-022-02513-5.
13. Gortes-Ciriano I., Steele C.D., Piculell K., Al-Ibraheemi A., Eulo V., Bui M.M., Chatzipi A., Dickson B.C., Borcherdig D.C., Feber A., Galor A., Hart J., Jones K.B., Jordan J.T., Kim R.H., Lindsay D., Miller C., Nishida Y., Proszek P.Z., Serrano J., Sundby R.T., Szymanski J.J., Ullrich N.J., Viskochil D., Wang X., Snuderl M., Park P.J., Flanagan A.M., Hirbe A.C., Pillay N., Miller D.T.; Genomics of MPNST (GeM) Consortium. Genomic Patterns of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) Evolution Correlate with Clinical Outcome and Are Detectable in Cell-Free DNA. *Cancer Discov*. 2023; 13(3): 654–71. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0786.
14. Tomczak K., Patel M.S., Bhalla A.D., Peterson C.B., Landers S.M., Callahan S.C., Zhang D., Wong J., Landry J.P., Lazar A.J., Livingston J.A., Guadagnolo B.A., Lyu H.G., Lillemoe H., Roland C.L., Keung E.Z., Scally C.P., Hunt K.K., McCutcheon I.E., Slopis J.M., Gu J., Scheet P., Wang L., Rai K., Torres K.E. Plasma DNA Methylation-Based Biomarkers for MPNST Detection in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Mol Carcinog*. 2025; 64(1): 44–56. doi: 10.1002/mc.23825.
15. Kresbach C., Dottermusch M., Eckhardt A., Ristow I., Paplomatas P., Altendorf L., Wefers A.K., Bockmayr M., Belakhova S., Tran I., Pohl L., Neyazi S., Bode H., Farschtschi S., Well L., Friedrich R.E., Reuss D., Snuderl M., Hagel C., Mautner V.F., Schüller U. Atypical neurofibromas reveal distinct epigenetic features with proximity to benign peripheral nerve sheath tumor entities. *Neuro Oncol*. 2023; 25(9): 1644–55. doi: 10.1093/neuonc/noad053.
16. Мустафин Р.Н. Клиническая характеристика нейрофиброматоза 1-го типа в Республике Башкортостан. Архив внутренней медицины. 2025; 15(3): 199–205. [Mustafin R.N. Clinical characteristics of neurofibromatosis type 1 in the Republic of Bashkortostan. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2025; 15(3): 199–205. (in Russian)]. doi: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205. EDN: HJYYBD.
17. Chalertpet K., Pin-On P., Apornetewan C., Patchsung M., Ingrungruanglert P., Israsena N., Mutirangura A. Argonaute 4 as an Effector Protein in RNA-Directed DNA Methylation in Human Cells. *Front Genet*. 2019; 10: 645. doi: 10.3389/fgene.2019.00645.
18. Takei T., Tsukada M., Tamura K., Hara-Nishimura I., Fukao Y., Kurihara Y., Matsui M., Saze H., Tsuzuki M., Watanabe Y., Hamada T. ARGONAUTE1-binding Tudor domain proteins function in small interfering RNA production for RNA-directed DNA methylation. *Plant Physiol*. 2024; 195(2): 1333–46. doi: 10.1093/plphys/kiad135.
19. Tritto V., Bettinaglio P., Mangano E., Cesaretti C., Marasca F., Castronovo C., Bordoni R., Battaglia C., Saletti V., Ranzani V., Bodega B., Eoli M., Natacci F., Riva P. Genetic/epigenetic effects in NF1 microdeletion syndrome: beyond the haploinsufficiency, looking at the contribution of not deleted genes. *Hum Genet*. 2024; 143(6): 775–95. doi: 10.1007/s00439-024-02683-0.
20. Wang M., Wang Z., Zhu X., Guan S., Liu Z. NFKB1-miR-612-FAIM2 pathway regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2019; 55(7): 491–500. doi: 10.1007/s11626-019-00370-3.
21. Masliah-Planchon J., Pasmant E., Luscan A., Laurendeau I., Ortonne N., Hivelin M., Varin J., Valeyrie-Allanore L., Dumaine V., Lantieri L., Leroy K., Parfait B., Wolkenstein P., Vidaud M., Vidaud D., Bièche I. MicroRNAome profiling in benign and malignant neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors: evidences of PTEN pathway alterations in early NF1 tumorigenesis. *BMC Genomics*. 2013; 14: 473. doi: 10.1186/1471-2164-14-473.
22. Amirnasr A., Verdijk R.M., van Kuijk P.F., Kartal P., Vriend A.L.M., French P.J., van Royen M.E., Taal W., Sleijfer S., Wiemer E.A.C. Deregulated microRNAs in neurofibromatosis type 1 derived malignant peripheral nerve sheath tumors. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2927. doi: 10.1038/s41598-020-59789-4.
23. Khosravi T., Oladnabi M. The role of miRNAs and lncRNAs in neurofibromatosis type 1. *J Cell Biochem*. 2023; 124(1): 17–30. doi: 10.1002/jcb.30349.
24. Na Y., Hall A., Choi K., Hu L., Rose J., Coover R.A., Miller A., Hennigan R.F., Dombi E., Kim M.O., Subramanian S., Ratner N., Wu J. MicroRNA-155 contributes to plexiform neurofibroma growth downstream of MEK. *Oncogene*. 2021; 40(5): 951–63. doi: 10.1038/s41388-020-01581-9.
25. Lee M.J., Tsai Y.J., Lin M.Y., You H.L., Kalyanam N., Ho C.T., Pan M.H. Cabelin-A induced death of malignant peripheral nerve sheath tumor cells by activation of histone acetyltransferase. *Phytomedicine*. 2019; 57: 377–84. doi: 10.1016/j.phymed.2019.01.001.
26. Zhu H., Yang J., Yang S. MicroRNA-103a-3p potentiates chemoresistance to cisplatin in non-small cell lung carcinoma by targeting neurofibromatosis 1. *Exp Ther Med*. 2020; 19(3): 1797–805. doi: 10.3892/etm.2020.8418.
27. Wang S., Ma G., Zhu H., Lv C., Chu H., Tong N., Wu D., Qiang F., Gong W., Zhao Q., Tao G., Zhou J., Zhang Z., Wang M. miR-107 regulates tumor progression by targeting NF1 in gastric cancer. *Sci Rep*. 2016; 6: 36531. doi: 10.1038/srep36531.
28. Tan X., Wang S., Yang B., Zhu L., Yin B., Chao T., Zhao J., Yuan J., Qiang B., Peng X. The CREB-miR-9 negative feedback microcircuitry coordinates the migration and proliferation of glioma cells. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49570. doi: 10.1371/journal.pone.0049570.
29. Wang Z., Ma K., Pitts S., Cheng Y., Liu X., Ke X., Kovaka S., Ashktorab H., Smoot D.T., Schatz M., Wang Z., Meltzer S.J. Novel circular RNA circNF1 acts as a molecular sponge, promoting gastric cancer by absorbing miR-16. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(3): 265–77. doi: 10.1530/ERC-18-0478.
30. Li S., Li W., Chen G., Huang J., Li W. MiRNA-27a-3p induces temozolomide resistance in glioma by inhibiting NF1 level. *Am J Transl Res*. 2020; 12(8): 4749–56.
31. Lu H., Liu P., Pang Q. MiR-27a-3p/miR-27b-3p Promotes Neurofibromatosis Type 1 via Targeting of NF1. *J Mol Neurosci*. 2021; 71(11): 2353–363. doi: 10.1007/s12031-020-01779-2.
32. Tatura R., Buchholz M., Dickson D.W., van Swieten J., McLean C., Höglinger G., Müller U. microRNA profiling: increased expression of miR-147a and miR-518e in progressive supranuclear palsy (PSP). *Neurogenetics*. 2016; 17(3): 165–71. doi: 10.1007/s10048-016-0480-6.
33. Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Pralhad A.K., Gong M., Chang L.S., Wallace M., Muir D., Guha A., Phipps R.J., Hock J.M., Yu X. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Cancer Sci*. 2010; 101(9): 1997–2004. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x.

34. Sedani A., Cooper D.N., Upadhyaya M. An emerging role for microRNAs in NF1 tumorigenesis. *Hum Genomics*. 2012; 6(1): 23. doi: 10.1186/1479-7364-6-23.
35. Paschou M., Doxakis E. Neurofibromin 1 Is a miRNA Target in Neurons. *PLOS ONE*. 2012; 7(10): e46773. doi: 10.1371/journal.pone.0046773.
36. Yap Y.S., McPherson J.R., Ong C.K., Rozen S.G., Teh B.T., Lee A.S., Callen D.F. The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014; 5(15): 5873–92. doi: 10.18632/oncotarget.2194.
37. Sun X.X., Zhang S.S., Dai C.Y., Peng J., Pan Q., Xu L.F., Ma X.L. LukS-PV-Regulated MicroRNA-125a-3p Promotes THP-1 Macrophages Differentiation and Apoptosis by Down-Regulating NF1 and Bcl-2. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(3): 1093–1105. doi: 10.1159/000485415.
38. Krell A., Wolter M., Stojcheva N., Hertler C., Liesenberg F., Zaparka M., Weller M., Malzkorn B., Reifenberger G. MiR-16-5p is frequently down-regulated in astrocytic gliomas and modulates glioma cell proliferation, apoptosis and response to cytotoxic therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019; 45(5): 441–58. doi: 10.1111/nan.12532.
39. Gao P., Wang H., Li H., Shu L., Han Z., Li S., Cheng H., Dai X. miR-21-5p Inhibits the Proliferation, Migration, and Invasion of Glioma by Targeting S100A10. *J Cancer*. 2023; 14(10): 1781–93. doi: 10.7150/jca.84030.
40. Miao W., Li N., Gu B., Yi G., Su Z., Cheng H. MiR-27b-3p suppresses glioma development via targeting YAP1. *Biochem Cell Biol*. 2020; 98(4): 466–73. doi: 10.1139/bcb-2019-0300.
41. Mustafin P.H., Siddiqui S.S., Klena L., Karteris E., Braoudaki M. SV2B/miR-34a/miR-128 axis as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 6647. doi: 10.1038/s41598-024-55917-6.
42. He J., Huang Z., He M., Liao J., Zhang Q., Wang S., Xie L., Ouyang L., Koeffler H.P., Yin D., Liu A. Circular RNA MAPK4 (circ-MAPK4) inhibits cell apoptosis via MAPK signaling pathway by sponging miR-125a-3p in gliomas. *Mol Cancer*. 2020; 19(1): 17. doi: 10.1186/s12943-019-1120-1.
43. Li D., Hu J., Li S., Zhou C., Feng M., Li L., Gao Y., Chen X., Wu X., Cao Y., Hao B., Chen L. LINC01393, a Novel Long Non-Coding RNA, Promotes the Cell Proliferation, Migration and Invasion through MiR-128-3p/NUSAP1 Axis in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5878. doi: 10.3390/ijms24065878.
44. Lei C., Jing G., Jichao W., Xiaohui L., Fang Q., Hua G., Yazhou M., Zhang Y. MiR-137's Tumor Suppression on Prolactinomas by Targeting MITF and Modulating Wnt Signaling Pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(12): 6391–402. doi: 10.1210/je.2018-02544.
45. Xu P., Ge F.H., Li W.X., Xu Z., Wang X.L., Shen J.L., Xu A.B., Hao R.R. MicroRNA-147a Targets SLC40A1 to Induce Ferroptosis in Human Glioblastoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2022; 2843990. doi: 10.1155/2022/2843990.
46. Zhu M., Zhao W., Zhao H., Zhang J. Diagnostic and prognostic value of microRNA-193b in patients with glioma and its effect on tumor progression. *Oncol Lett*. 2019; 18(5): 4882–90. doi: 10.3892/ol.2019.10819.
47. Shen J., Xiong J., Shao X., Cheng H., Fang X., Sun Y., Di G., Mao J., Jiang X. Knockdown of the long noncoding RNA XIST suppresses glioma progression by upregulating miR-204-5p. *J Cancer*. 2020; 11(15): 4550–59. doi: 10.7150/jca.45676.
48. Nix J.S., Yuan M., Imada E.L., Ames H., Marchionni L., Gutmann D.H., Rodriguez F.J. Global microRNA profiling identified miR-10b-5p as a regulator of neurofibromatosis 1 (NF1)-glioma migration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021; 47(1): 96–107. doi: 10.1111/nan.12641.
49. Мустафин П.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология*. 2021; 23(4): 666–73. [Mustafin P.N. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23(4): 666–73. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201199. EDN: SXXLXG.
50. Alesi V., Genovese S., Lepri F.R., Catino G., Loddo S., Orlando V., di Tommaso S., Morgia A., Martucci L., Di Donato M., Digilio M.C., Dallapiccola B., Novelli A., Capolino R. Deep Intronic LINE-1 Insertions in NF1: Expanding the Spectrum of Neurofibromatosis Type 1-Associated Rearrangements. *Biomolecules*. 2023; 13(5): 725. doi: 10.3390/biom13050725.
51. Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A., Grady P.G.S., Gershman A., de Lima L.G., Limouse C., Halabian R., Wojenski L., Rodriguez M., Altemose N., Rhie A., Core L.J., Gerton J.L., Makalowski W., Olson D., Rosen J., Smit A.F.A., Straight A.F., Vollger M.R., Wheeler T.J., Schatz M.C., Eichler E.E., Phillippy A.M., Timp W., Miga K.H., O'Neill R.J. From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science*. 2022; 376(6588): eabk3112. doi: 10.1126/science.abk3112.
52. Tavares E., Tang C.Y., Vig A., Li S., Billingsley G., Sung W., Vincent A., Thiruvahindrapuram B., Héon E. Retrotransposon insertion as a novel mutational event in Bardet-Biedl syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(2): e00521. doi: 10.1002/mgg3.521.
53. Perez-Becerril C., Evans D.G., Smith M.J. Pathogenic noncoding variants in the neurofibromatosis and schwannomatosis predisposition genes. *Hum Mutat*. 2021; 42(10): 1187–207. doi: 10.1002/humu.24261.
54. Payer L.M., Steranka J.P., Ardeljan D., Walker J., Fitzgerald K.C., Calabresi P.A., Cooper T.A., Burns K.H. Alu insertion variants alter mRNA splicing. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(1): 421–31. doi: 10.1093/nar/gky1086.
55. Мустафин П.Н. Участие ретроэлементов в хромоаногенезе при развитии злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(5): 146–56. [Mustafin P.N. Participation of retroelements in chromoanagenesis in cancer development. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(5): 146–56. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156. EDN: SZYGML.
56. Park E.G., Ha H., Lee D.H., Kim W.R., Lee Y.J., Bae W.H., Kim H.S. Genomic Analyses of Non-Coding RNAs Overlapping Transposable Elements and Its Implication to Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16): 8950. doi: 10.3390/ijms23168950.

Поступила/Received 02.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 26.08.2025

Принята к публикации/Accepted 28.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4810-2535. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

ВКЛАД АВТОРА

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, 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 заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Rustam N. Mustafin, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Rustam N. Mustafin: study conception, 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

The author declares that he has no conflict of interest.

Для цитирования: Ольховский И.А., Зуков Р.А., Столяр М.А., Li S. Проблемы и перспективы использования наноразмерных терапевтических молекулярных композиций в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 140–162. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-140-162

For citation: Olkhovskiy I.A., Zukov R.A., Stolyar M.A., Li S. Challenges and prospects of using nanoscale therapeutic molecular compositions in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 140–162. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-140-162

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ОНКОЛОГИИ

И.А. Ольховский^{1,2,3}, Р.А. Зуков⁴, М.А. Столяр¹, S. Li⁵

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»

Россия, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50

²Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
гематологии» Минздрава России

Россия, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50, стр. 45

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1

⁴КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»
Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

⁵Лаборатория Китайской академии наук по изучению биомедицинских эффектов наноматериалов
и нанобезопасности, Наноцентр передового опыта Китайской академии наук Национального центра
нанонауки и технологий

Китай, 100190, г. Пекин, ул. Чжунгуаньцунь Бэйитяо, 11

Аннотация

Актуальность. Развитие технологий конструирования наноразмерных частиц позволило разработать множество экспериментальных молекулярных композиций, демонстрирующих высокий потенциал для улучшения традиционных подходов в лечении злокачественных новообразований. Вместе с тем, лишь единичные препараты успешно проходят третью фазу клинических исследований и получают одобрение для использования в практической деятельности. Анализ преимуществ и недостатков отдельных наноконструкций, проблемы их широкого медицинского применения, а также тенденции дальнейшего развития этого перспективного направления представляют несомненный интерес как для экспериментальной, так и для клинической онкологии. **Материал и методы.** Проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru, а также в базе данных регистрации клинических исследований <https://clinicaltrials.gov> по следующим ключевым словам: nanoparticles, nanomaterials, nanomedicines и cancer (наночастицы, наноматериалы и нанолекарства при раке). Для данного обзора литературы подобраны 62 актуальные статьи зарубежных и отечественных авторов, опубликованные за период с 2015 по 2025 г. **Результаты.** Преимущества наноразмерных молекулярных композиций во многом обусловлены их способностью к избирательному накоплению в области опухолевого роста, что позволяет обеспечивать целенаправленную доставку противоопухолевых средств и ведет к повышению терапевтической эффективности. Существующие проблемы практического применения данной группы препаратов связаны с обеспечением их стабильности и безопасности, а также с высокой вариабельностью локальных условий микроокружения опухолевых клеток. **Заключение.** Перспективные направления разработки наноразмерных препаратов сосредоточены на интеграции различных химических компонентов и адресных молекул-лигандов для контролируемой целевой доставки как таргетных противоопухолевых, так и иммуномодулирующих средств.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, наноразмерные композиции, злокачественные новообразования.

CHALLENGES AND PROSPECTS OF USING NANOSCALE THERAPEUTIC MOLECULAR COMPOSITIONS IN ONCOLOGY

I.A. Olkhovskiy^{1,2,3}, R.A. Zukov⁴, M.A. Stolyar¹, S. Li⁵

¹Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
50/45, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036, Russia

²Krasnoyarsk branch of the National Medical Research Center for Hematology
50/45, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036, Russia

³V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, P. Zeleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia

⁴A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center
16, Pervaya Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

⁵CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center of Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology
11, Zhongguancun Beiyitiao St., Beijing, 100190, China

Abstract

Background. Advances in nanoparticle design technologies have enabled the development of numerous experimental molecular compositions that demonstrate high potential for improving traditional approaches to cancer treatment. However, only a few drugs successfully complete phase III clinical trials and receive approval for clinical use. Analysis of the advantages and disadvantages of nanomedicines, the challenges of their widespread medical application, and further development of this promising field are of undoubted interest to both experimental and clinical oncology. **Material and Methods.** The results of a search in the scientific databases PubMed, Medline, in the scientific electronic library eLibrary.ru, as well as in the clinical trials registration database <https://clinicaltrials.gov> were analyzed for the following queries – keywords: nanoparticles, nanomaterials, nanomedicines and cancer (nanoparticles, nanomaterials and nanomedicines for cancer). For this literature review, 60 relevant articles by international and domestic authors published between 2015 and 2025 were selected. **Results.** Nanosized molecular compositions offer advantages in cancer therapy primarily through selective tumor accumulation, which enables targeted delivery of antitumor agents and leads to increased therapeutic efficacy. The existing challenges in practical application of this group of drugs are associated with ensuring their stability and safety, as well as with the high variability of the tumor cell microenvironment. **Conclusion.** The prospects of nanodrug development focus on integrating various nanomaterials with targeted ligands to deliver antitumor and immunomodulatory agents directly to tumors, with a focus on personalized strategies that consider individual tumor characteristics.

Key words: nanomaterials, nanoparticles, nanoscale compositions, cancer.

Введение

Одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности терапии злокачественных новообразований (ЗНО) признается развитие технологий, основанных на использовании наноразмерных (10–200 нм) систем, состоящих из комплекса молекул действующего лекарственного средства, связанных с «транспортными» наноразмерными частицами (nanocarriers), а также с молекулами лиганда, обладающего специфическим сродством к определенным мишеням в случае систем активной адресной доставки. Такие наноразмерные системы обозначаются англоязычными терминами nanoparticles, nanomaterials или Drug Delivery System, а также более конкретными для целей диагностики – nanosensors и для лечебного воздействия – nanomedicines. В русскоязычном варианте более приемлем термин наноразмерные композиции или конструкции (НК). Преимущества терапевтических НК обеспечиваются целенаправленной доставкой лекарственных средств в опухолевую ткань, что ведет к повышению терапевтической эффективности и снижению

токсичности по отношению к нормальным тканям. Ряд недавно опубликованных обзорных статей охватывает широкий спектр вопросов разработки, экспериментального тестирования и клинического использования НК для улучшения противоопухолевой терапии [1–7]. Об уровне интереса к этой проблеме свидетельствует нарастающий объем публикаций, индексируемых в международных базах данных: за последние 7 лет их количество превысило 50 тыс., в том числе в 2024–25 гг. (за 1,5 года) опубликовано 10,5 тыс. статей.

История разработки средств адресной доставки лекарств насчитывает несколько десятилетий. Первым из одобренных FDA для клинического применения препаратом НК была липосомальная форма доксорубицина. За прошедшие годы были описаны многочисленные молекулярно-инженерные варианты НК с различными лекарственными веществами и адресными лигандами в комплексе с наноразмерными транспортерами: белками плазмы крови, полимерными молекулами, сложными углеводами, синтетическими пептидами, мицеллярными и липосомальными струк-

турами, модифицированными биологическими мембранами клеток, нуклеиновыми кислотами, а также с различными неорганическими наночастицами (табл. 1). Особый интерес представляют НК, чувствительные к стимулам («умные» НК) [4], физические или химические свойства которых могут значительно изменяться в ответ на изменения в окружающей среде или под действием внешних стимулов, что может обеспечить максимально безопасную направленную доставку лекарств к клеткам-мишеням ЗНО и даже в отдельные внутриклеточные органеллы [7].

Вместе с тем, имеются существенные барьеры трансляции экспериментальных результатов, и в реальной клинической практике до сих пор используются лишь единичные НК. В настоящее время в мире для лечения ЗНО получено одобрение только для 15 НК, при этом около 80 новых противоопухолевых НК проходят оценку в более чем 250 клинических испытаниях [4, 5]. В данном обзоре обобщены современные достижения и проблемные вопросы разработки и клинического использования НК для лечения ЗНО.

Особенности микроокружения опухолевых клеток

Микросреда злокачественного новообразования (МСЗНО) (англ.: tumor microenvironment (TME)) представляет собой сложную экологическую сеть, в которой клоны опухолевых клеток взаимодействуют с окружающими их немалигнизированными клетками и межклеточными структурными элементами. Поскольку именно в этой локальной зоне происходят основные патогенетические процессы канцерогенеза, изучение уникальных особенностей МСЗНО является важной отправной точкой для разработки эффективных противоопухолевых препаратов.

В МСЗНО вовлечены многочисленные клетки: фибробласты, адипоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки сосудов и различные клетки иммунной системы (табл. 2) [8–10]. Благодаря сложному взаимодействию эти компоненты образуют самоподдерживающуюся сеть, которая способствует пролиферации, инвазии и метастазированию опухоли. В этой динамичной системе злокачественные клетки перепрограммируют («обучают») свое микроокружение, реконструируя сосудистую архитектуру и внеклеточный матрикс, чтобы оптимизировать условия выживания опухоли. МСЗНО характеризуется тремя основными патофизиологическими процессами: гипоксией, хроническим воспалением и подавлением противоопухолевых иммунологических реакций.

Атипичная пролиферация опухолевых клеток в МСЗНО приводит к локальному нарушению кровообращения. Гипоксическая среда вызывает экспрессию индуцированных гипоксией транскрипционных факторов (HIF1a, HIF2a) и фак-

тора роста эндотелия сосудов (VEGF) [11, 12], что приводит к образованию многочисленных кровеносных сосудов, неспособных, однако, обеспечить равномерную перфузию и предотвратить дальнейшее формирование локальных гипоксических локусов. Фактор HIF участвует во множестве иммуносупрессивных сигнальных путей, способствуя поляризации макрофагов в проонкогенный фенотип M2, подавляя активность НК-клеток и одновременно увеличивая в злокачественных клетках экспрессию PD-1 и систем активного выброса лекарств из цитоплазмы. Повышенная экспрессия HIF часто ассоциируется с более высокой смертностью пациентов при ЗНО [11]. В связи с этим закономерен интерес исследователей к разработке селективных ингибиторов HIF. В обзоре [13] представлено более 30 различных НК, содержащих малую интерферирующую или антисмысловую РНК для селективного подавления экспрессии HIF.

Ассоциированные с МСЗНО клетки секретируют цитокины, хемокины и факторы роста, формируют хронический провоспалительный потенциал, который действует как катализатор прогрессирования ЗНО, способствуя ремоделированию внеклеточного матрикса, ангиогенезу и подавлению иммунитета [8, 9, 11]. Соответственно, цель применения НК, кроме прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки, включает также подавление индуцируемых гипоксией патологических процессов в МСЗНО и восстановление иммунного контроля.

Механизмы проникновения НК в зону МСЗНО

Из-за атипичного ангиогенеза сосудистая структура в МСЗНО отличается от структуры нормальных сосудов. Опухолевые кровеносные сосуды имеют большие межэндотелиальные промежутки с размерами пор от 100 до 2 000 нм, уменьшенный гладкомышечный слой и низкую функциональность рецепторов сосудистого напряжения, что облегчает проникновение НК через стенки сосудов в МСЗНО. Кроме того, в солидных опухолях лимфатические сосуды часто слабо развиты и разрежены, что приводит к нарушению лимфодренажа и нарушению оттока НК. Данный феномен повышенной проницаемости и задержки (ППЗ) (англ. – enhanced permeability and retention effect – EPR) служит основной причиной пассивного накопления НК в МСЗНО [1–6, 8, 14]. В то же время малые молекулы с коротким временем циркуляции не имеют таких преимуществ.

Упомянутый выше липосомальный препарат доксорубицина Doxil® является классическим примером использования эффекта ППЗ. В Doxil® используются липосомы, покрытые полиэтиленгликолем, что увеличивает время их циркуляции в кровотоке, при этом повышается накопленная концентрация препарата в МСЗНО.

Таблица 1/Table 1

Варианты структурных компонентов наноразмерных молекулярных конструкций целевой доставки и стимулы высвобождения действующих веществ

Variants of structural components of nanoscale molecular target delivery constructs and stimuli for the release of active substances

Химическая основа транспортной системы/ Chemical basis of nanocarriers	Полисахаридные полимеры – дендримеры, хитозан, мицеллы; Липидные (липосомы, SLNs); биологические мембраны клеток (эритроциты, тромбоциты, химерные мембраны), микровезикулы; Белки (альбумин, трансферрин); Синтетические пептидные конструкции; ДНК-оригами; Неорганические наночастицы углерода (графен, наноалмазы, нанотрубки), кремния (мезопористые материалы), металлов (золота, серебра, железа, меди и др.), магнитные оксиды железа; черный фосфор; металлоорганические соединения; Гибридные и топологически гетерогенные наночастицы/ Polysaccharide polymers – dendrimers, chitosan, micelles; Lipids (liposomes, SLNs); biological cell membranes (erythrocytes, platelets, chimeric membranes), microvesicles; Proteins (albumin, transferrin); Synthetic peptide structures; DNA origami; Inorganic nanoparticles of carbon (graphene, nanodiamonds, nanotubes), silicon (mesoporous materials), metals (gold, silver, iron, copper, etc.), magnetic iron oxides; black phosphorus; organometallic compounds; Hybrid and topologically heterogeneous nanoparticles
Действующие вещества (полезная нагрузка)/ Active ingredients (payload)	Хемотерапевтические препараты (доксорубин, цисплатин); Таргетные препараты (навитоклакс, трастузумаб, паклитаксель, гемцитабин и др.); Ингибиторы иммунных точек; агонисты IL-2 и рецептора TGF- β ; Пептидные и ДНК вакцины; матричные РНК; Антисмысловые, микроРНК и кольцевые circРНК/ Chemotherapeutic drugs (doxorubicin, cisplatin); Targeted drugs (navitoclax, trastuzumab, paclitaxel, gemcitabine, etc.); Immune point inhibitors; IL-2 and TGF- β receptor agonists; Peptide and DNA vaccines; mRNA; Antisense, microRNA and circRNA.
Адресные молекулы (лиганды к клеточным мишеням)/ Targeted molecules (ligands to cellular targets)	Антитела (к EGFR, VEGF, HER2, FGFR3, к Р-гликопротеину (Р-gp) и др.); Аптамеры (к PSMA, к муцину MUC1, аптамер AS1411, аптамер протеинтирозинкиназы PTK 7, AptHER2, AraHH001 и др.); Пептидные лиганды (RGD, C16Y, Angiopep-2, RHAMM-таргет-пептиды и др.); Модификации фолиевой кислоты; модификации трансферрина; Бактериальные мембраны/ Antibodies (to EGFR, VEGF, HER2, FGFR3, to P-glycoprotein (P-gp), etc.); Aptamers (to PSMA, to mucin MUC1, aptamer AS1411, aptamer of protein tyrosine kinase PTK 7, AptHER2, AraHH001, etc.); Peptide ligands (RGD, C16Y, Angiopep-2, RHAMM-target peptides, etc.); Folic acid modifications; transferrin modifications; Bacterial membranes.
Чувствительность к стимулам освобождения действующих веществ/ Sensitivity to stimuli for the release of active substances	Эндогенные условия микроокружения: pH; окислительно-восстановительный потенциал; специфически повышенная ферментативная активность (металлопероксидазы, катепсин В, урокиназа, фосфолипаза и др.); повышенная локальная температура Экзогенные стимулы: лазерное световое, ультрафиолетовое, инфракрасное или ионизирующее облучение; ультразвук; электромагнитные поля/ Endogenous conditions of the microenvironment: pH; oxidation-reduction potential; specifically increased enzymatic activity (metal peroxidase, cathepsin B, urokinase, phospholipase, etc.); increased local temperature. Exogenous stimuli: laser light, ultraviolet, infrared or ionizing radiation; ultrasound; electromagnetic fields.

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Компоненты межклеточной среды злокачественной опухоли (МСЗНО)

Components of the tumor microenvironment (TME)

Компонент/ Component	Гетерогенность в МСЗНО/ Heterogeneity in TME	Роль в канцерогенезе/ Role in carcinogenesis
Опухолевые клетки/ Tumor cells	Стволовые опухолевые клетки/ Tumor stem cells Активно пролиферирующие/ Actively proliferating Сенильные опухолевые клетки/ Senile tumor cells	Генетическая нестабильность; Атипичная пролиферативная активность; Секреция провоспалительных цитокинов; Активация ангиогенеза; Перепрограммирование (обучение) функций окружающих клеток; Метаболический «симбиоз»/ Genetic instability; Atypical proliferative activity; Secretion of proinflammatory cytokines; Activation of angiogenesis; Reprogramming (training) of functions of surrounding cells; Metabolic «symbiosis»
Опухолеассоциированные фибробласты/ Cancer-associated fibroblasts – CAFs	CAF, сдерживающие прогрессию опухоли; CAF, способствующие прогрессии опухоли; CAF, активно секретирующие цитокины; CAF, ремоделирующие внеклеточный матрикс/ CAFs inhibiting tumor progression; CAFs promoting tumor progression; CAFs actively secreting cytokines; CAFs remodeling the extracellular matrix	Бимодальное влияние. Поддержание пролиферативной сигнализации; Активация ангиогенеза и метастазирования; Воспаление; Избегание иммунного повреждения; Перепрограммирование клеточного метаболизма и формирование метаболического симбиоза/ Bimodal influence. Maintenance of proliferative signaling; Activation of angiogenesis and metastasis; inflammation; avoidance of immune damage; reprogramming of cellular metabolism and formation of metabolic symbiosis
Опухолеассоциированные макрофаги/ Tumor-associated macrophages – TAMs	Стимулирующий рост опухоли (M2 CD163+CD86+); Ингибирующий рост опухоли (M1 CD64+CD80+)/ Stimulating tumor growth (M2 CD163+CD86+); Inhibiting tumor growth (M1 CD64+CD80+)	Бимодальное влияние. Фагоцитируют дебрис разрушенных клеток; Продуцируют цитолитические ферменты; Способствуют деградации внеклеточного матрикса; Секретируют провоспалительные цитокины; Усиливают ангиогенез; M2 – основной проопухолевый компонент в МСЗНО/ Bimodal effect. Phagocytose debris of destroyed cells; Produce cytolytic enzymes; Promotes degradation of the extracellular matrix; Secrete proinflammatory cytokines; Enhances angiogenesis; M2 is the main protumor component in TME
Дендритные клетки (ДК), ассоциированные с опухолью/ Tumor-associated dendritic cells (DCs)	Плазмацитоидные ДК Обычные ДК Воспалительные ДК/ Plasmacytoid DCs Conventional DCs Inflammatory DCs	Опосредуют развитие иммуносупрессии в опухоли; Индуктируют активность клеток Th2, способствующих атителообразованию; Ингибируют функцию CD8+ Т клеток киллеров/ Mediate the development of immunosuppression in the tumor; Induce Th2 cell activity that promotes antibody formation; Inhibit the function of CD8+ T-cell killers
Нейтрофилы/Neutrophils	Стимулирующий рост опухоли (N2); Ингибирующий рост опухоли (N1); Незрелые нейтрофилы (NI); Нейтрофилы, активно продуцирующие интерфероны (NISG)/ Stimulating tumor growth (N2); Inhibiting tumor growth (N1); Immature neutrophils (NI); Neutrophils actively producing interferons (NISG)	Бимодальное влияние. Секреция интерферонов; Усиление ангиогенеза; Воспалительная активация и продукция АФК; Неспецифическое иммуносупрессивное действие; Поддержка метастазирования/ Bimodal effect. Secretion of interferons; Enhancement of angiogenesis Inflammatory activation and ROS production; Non-specific immunosuppressive effect; Support of metastasis

Продолжение таблицы 2/Continuation of Table 2

Цитотоксические лимфоциты/ Cytotoxic Lymphocytes	T-лимфоциты/ T lymphocytes CD8+ CTL	Основной противоопухолевый компонент в МСЗНО. Вызывают апоптоз, некроз и остановку роста, высвобождая INF-γ и другие цитотоксические цитокины; создавая противоопухолевую среду/ The main antitumor component in TME, induce apoptosis, necrosis and growth arrest by releasing INF-γ and other cytotoxic cytokines; creating an antitumor environment
Регуляторные лимфоциты/ Regulatory Lymphocytes	T-лимфоциты: nTregs, iTregs, T2-MZP/ T-Lymphocytes: nTregs, iTregs, T2-MZP	Стимулирование роста опухоли. Подавляют противоопухолевое иммунное действие эффекторных Т-клеток, НК-клеток и DCs; Секретируют ингибирующие цитокины IL-10, TGF-β; Создают иммуносупрессивную среду/ Stimulation of tumor growth. Suppress the antitumor immune action of effector T cells, NK cells and DCs; Secrete inhibitory cytokines IL-10, TGF-β; create an immunosuppressive environment
Тромбоциты/ Platelets	Костномозговой или легочной генерации; Функциональные субпопуляции (прокоагулянтные, агрегационные, иммунокомпетентные)/ Platelets of bone marrow or lung generation; Functional subpopulations (procoagulant, aggregation, immunocompetent)	Бимодальное действие. Участие в презентации неоантигенов; Инициация тромбоза сосудов опухоли; Образование гетероагрегатов с опухолевыми клетками, защита от иммунной атаки; Способствуют метастазированию/ Bimodal action. Participation in the presentation of neoantigens; Initiation of tumor vessel thrombosis; Formation of hetero aggregates with tumor cells, protection from immune attack; Promote metastasis
Миелоидные супрессорные клетки/ Myeloid-derived suppressor cells -MDSCs	M-MDSCs, PMN-MDSCs, eMDSCs	Индукуют неспецифическую супрессию иммунитета; Подавляют активность Т-киллеров и НК-клетки; Индуцируют антигенспецифическую толерантность Т-клеток; Вырабатывают цитокины, которые поддерживают ангиогенез опухоли; дифференцируется в TAM в условиях гипоксии; Способствуют развитию резистентности к терапии/ Induce non-specific suppression of immunity; suppresses the activity of T-killers and NK cells; induce antigen-specific tolerance of T-cells; produce cytokines that support tumor angiogenesis; differentiate into TAM under hypoxic conditions, promote the development of resistance to therapy
Стволовые мезенхимальные клетки/ Mesenchymal stem cells	Дифференцируется в мезенхимальные ткани, такие как костная, хрящевая и жировая ткани, васкулогенная мимикрия/ Differentiates into mesenchymal tissues such as bone, cartilage and adipose tissue, vasculogenic mimicry	Основной компонент стромальных клеток в ТМЕ. Формируют преметастатическую нишу; Способствуют злокачественности процесса/ The main component of stromal cells in the TME and form a premetastatic niche; contribute to the malignancy of the process.
Эндотелиальные клетки/ Endothelial cells	—	Содействует поддержанию опухоли. Секретирует ангиокринные факторы, молекулы адгезии; Взаимодействует с опухолевыми клетками посредством секреции микровезикул/ Promote tumor maintenance. Secretes angiocrine factors, adhesion molecules; interacts with tumor cells through secretion of microvesicles.
Адиipoциты/ Adipocytes	—	Обеспечение энергетического резерва; Секреция экзосом, цитокинов, хемокинов и гормонов, способствующих иммуносупрессии и прогрессированию рака/ Providing energy reserves; secreting exosomes, cytokines, chemokines and hormones that promote immunosuppression and cancer progression.

Нейроэндокринные клетки/ Neuroendocrine cells	—	Стимулирование пролиферативной сигнализации; Секреция нейротрансмиттеров, включая CgA, хромофильный и вазоактивный полипептид; Регулирование миграции и активности NK-клеток/ Stimulation of proliferative signaling; secretion of neurotransmitters including CgA, chromophilic and vasoactive polypeptide; regulation of NK cell migration and activity.
Внеклеточные везикулы/ Extracellular vesicles	Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тельца/ Exosomes, microvesicles, apoptotic bodies	Бимодальное влияние на опухоль; Межклеточный перенос биологически активных молекул; Участие в регуляции сигнальных путей, пролиферации, устойчивости к лекарственным препаратам; Перепрограммирование стромальных клеток для создания ниши для выживания/ Bimodal effect on tumor Intercellular transfer of biologically active molecules. Involved in regulation of signaling pathways, proliferation, drug resistance; reprogramming of stromal cells to create a niche for survival.
Межклеточный матрикс/ Extracellular matrix	Неклеточная трехмерная сеть, включающая коллаген, эластин, фибронектин, протеогликаны, ламинины и гликопротеины/ A noncellular three-dimensional network that includes collagen, elastin, fibronectin, proteoglycans, laminins, and glycoproteins	Участие в передаче межклеточных сигналов роста и пролиферации, ингибирование апоптоза. Может способствовать развитию опухоли, улучшая рост и метастазирование/ Participation in the transmission of intercellular growth and proliferation signals, inhibition of apoptosis. May promote tumor development, improving growth and metastasis.

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Отдельные НК могут высвобождать лекарственные средства в зависимости от pH среды, оставаясь стабильными в нейтральной среде кровотока, но «разгружать» свою терапевтическую нагрузку в умеренно кислых условиях МСЗНО [4, 15]. Некоторые НК используют включенные в их состав протеолитические ферменты для воздействия на внеклеточный матрикс опухоли и его ремодулирование, способствуя более выраженному накоплению лекарственных средств в опухолевых тканях и повышению их терапевтической эффективности [4, 16].

Вместе с тем, известно, что проявление феномена ППЗ весьма гетерогенно. Он существенно различается между разными пациентами, типами опухолей и даже между первичными опухолями и их метастазами у одного и того же пациента. Соответственно, пассивное накопление и терапевтическая эффективность НК также сильно различаются от опухоли к опухоли и от пациента к пациенту. Зачастую несопадающие результаты экспериментальной терапии рака, полученные на моделях животных, могут объясняться существенными различиями в строении и размерах тела, а также гемодинамическими и морфологическими особенностями солидных опухолей у человека [8, 14, 17].

Новые подходы к использованию НК для терапии ЗНО заключаются в учете локальных особенностей проявления ППЗ для выбора препарата с оптимальным химическим транспортером, его размером и геометрической формой [17], равно как и возможности параллельной визуализации

распределения НК в МСЗНО. Перспективные направления связаны с использованием дополнительных механизмов проникновения НК к опухолевым клеткам посредством трансэндотелиального переноса, использованием в качестве транспортеров модифицированных эндогенных клеток или неиммунотогенных бактерий [14, 18].

В отличие от механизмов пассивного накопления НК, активные способы нацеливания сопряжены с модификацией их поверхности специфическими молекулами-лигандами, которые могут адресно связываться с рецепторами-мишенями на клетках, что еще больше снижает токсичность для нормальных тканей и повышает терапевтическую эффективность [1–6]. Например, присоединение к поверхности НК модифицированных молекул фолиевой кислоты, преимущественно связывающихся с фолатными рецепторами FR-beta, сверхэкспрессируемыми примерно в 40 % солидных опухолей человека, позволяет увеличить эффективность доставки НК с цитостатиком в МСЗНО [6]. В. Dutta et al. аналогично использовали НК с модифицированными антителами к HER2 для нацеливания на HER2-позитивные опухолевые клетки [19]. В качестве специфичных к различным опухолевым клеткам лигандов хорошие перспективы продемонстрировали RHAMM-таргет-пептиды, которые одновременно обладают и отчетливым противоопухолевым действием [20]. Наиболее перспективные стратегии предполагают разработку гибридных НК, сочетающих разные химические основы транспортных частиц и комбинацию лиган-

дов для активного нацеливания для максимального использования различных механизмов накопления в МСЗНО [4, 6].

Классификация НК в зависимости от химической основы (табл. 1)

Полимерные НК

Полимерные НК – наноразмерные структуры, состоящие из природных полимеров или синтетических материалов, таких как полимолочная кислота и полиэтиленгликоль [21]. Такие НК могут принимать разные формы: полимерные мицеллы, дендримеры, конъюгаты полимер-лекарственных средств и полимерные везикулы, каждая из которых имеет свои особенности и область применения. Полимерные мицеллы имеют гидрофобную сердцевину, которая инкапсулирует гидрофобные лекарственные средства, и гидрофильную оболочку, которая улучшает растворимость в воде. Дендримеры обладают разветвленной древовидной структурой, начинающейся с основной молекулы или мономера. Их поверхностные функциональные группы могут быть химически модифицированы для присоединения лекарственных средств, лигандов-мишеней или флуоресцентных зондов. В процессе синтеза дендримеров обеспечивается точный контроль над такими свойствами, как масса, размер, форма и характеристики поверхности. Конъюгаты полимер-лекарственного НК включают химическое присоединение лекарственных средств к полимерным носителям через сложноэфирные, пептидные или амидные связи. Эти связи спроектированы таким образом, чтобы разрушаться при определенных физиологических условиях для контролируемого высвобождения молекул лекарственного средства. Полимерные НК обладают хорошей биосовместимостью и низкой токсичностью. Примером может служить НК-препарат южнокорейской компании Genexol-PM® – первый полимерно-мицеллярный препарат паклитаксела, одобренный для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака молочной железы, яичников и поджелудочной железы [21].

Несмотря на существующие достижения, полимерные НК сталкиваются с проблемами, которые препятствуют их клиническому применению, включая плохой фармакокинетический контроль, расхождение между доклиническими и клиническими результатами и трудности в их крупномасштабном производстве, что требует дальнейших исследований.

Липидные НК

Липидные НК, такие как упомянутый выше Doxil®, состоят из молекул фосфолипидов с гидрофильными головками и гидрофобными хвостами. Когда эти молекулы образуют липосомы, гидрофильные головки выстраиваются вдоль внутренней и внешней поверхностей бислоя, в то

время как гидрофобные «хвосты» группируются в центре бислоя. Размер таких НК обычно составляет от десятков до сотен нанометров. Водное ядро липидных НК обеспечивает защитную среду для инкапсуляции гидрофильных лекарственных средств. Липофильные лекарственные средства встраиваются в гидрофобные «хвосты» бислоя, оптимизируя кинетику высвобождения за счет регулирования липидного состава.

S.A. Dilliard et al. [22] сообщают о разработке липидных НК, селективно воздействующих на отдельные органы и ткани. Они использовали различные составы и соотношения липидных компонентов НК, чтобы обеспечить их взаимодействие со специфическими белками в крови, предотвращая накопление в печени и достигая целевой доставки модифицированной РНК в такие органы, как селезенка и легкие. Вместе с тем, к недостаткам липосом относятся недостаточная загрузка лекарственным веществом, его быстрое высвобождение, а также недостаточная стабильность в кровотоке [5].

В отличие от традиционных липосом, ионизируемые липидные НК построены на основе липидов с уникальной структурой мицеллярного ядра и, как правило, состоят из четырех ключевых компонентов: ионизируемые катионные липиды (а) для образования комплекса с отрицательно заряженными нуклеиновыми кислотами (б), фосфолипиды (в) как структурная основа НК и холестерин (г) для стабильности и более эффективного слияния НК с мембранами клеток. Характер и степень ионизации липосомальной оболочки позволяют более селективно направлять действующее вещество [23].

Липидные НК активно используются для экспериментальной терапии, основанной на малых интерферирующих РНК (миРНК). Описан препарат НК (siFAK + CRISPR-LNPs), созданный на основе мультиплексных дендримерных липидных структур для совместной доставки миРНК киназы фокальной адгезии, мРНК Cas9 и sgRNA для редактирования генома в опухолевых клетках [24].

В целом, липидные НК применимы в широком спектре терапевтических средств – от традиционных цитостатиков до передовых модификаций нуклеиновых кислот и инструментов для редактирования генов, что определяет перспективность их дальнейшей разработки.

НК на основе нативных клеточных мембран

Система доставки лекарств с использованием НК на основе биологических мембран стала объектом исследований благодаря своей хорошей биосовместимости, низкой иммуногенности. В отличие от искусственных липосом, мембраны клеток исходно имеют полезные для дальнейшего инжиниринга рецепторные белки. Опухолевые клетки, которые экспрессируют CD47 на поверхности своей мем-

браны, опосредуют сигналы иммунным клеткам «не ешь меня» за счет взаимодействия с «белком регуляции сигнала α » («SIRP α ») на макрофагах, не давая им распознавать опухолевые клетки. Основываясь на этом, L. Rao et al. [25] разработали генно-инженерные везикулы мембранных клеток макрофагов (gCM), содержащих большое количество молекул SIRP α CV1, способных конкурентно связываться с CD47 опухолевых клеток, тем самым снижать их подавляющее действие на макрофаги, обращая вспять иммунное уклонение. Кроме того, авторы дополнительно инкапсулировали в эти везикулы магнитные наночастицы. Полученный в итоге препарат НК «gCM-MN» под влиянием внешнего магнитного поля концентрируется в зоне МСЗНО, где ионы железа генерируют активные формы кислорода (АФК), вызывая обратную поляризацию макрофагов М2 к фенотипу М1, тем самым усиливая противоопухолевые терапевтические эффекты.

Поскольку стабильность эритроцитов в циркуляции также во многом обусловлена наличием на их мембранах ингибирующих фагоцитоз молекул, НК с эритроцитарными мембранами также обладают значительно увеличенным периодом полураспада в крови. D. Wang et al. [26] разработали гибридные НК с сульфидом меди и химерным мембранным покрытием (DCU@[RBC-B16]), в котором были объединены мембраны эритроцитов и клеток меланомы B16 для создания гибридной мембраны. Наночастицы DCU@[RBC-B16] затем были нагружены доксорубицином, что, как и в случае с Doxil®, привело к усилению его воздействия на опухоль.

Тромбоциты, которые играют ключевую роль не только в гемостазе, но и в регуляции воспаления и иммунных реакций, обладают идеально подходящими способностями проникать в МСЗНО, контактировать и образовывать гетероагрегаты с эндотелиальными клетками сосудов, иммунными и опухолевыми клетками [27]. Первый описанный препарат, покрытый мембраной тромбоцитов TRAIL-Dox-PM-NV с поверхностным лигандом к индуцирующему апоптоз фактору некроза опухоли (TRAIL) и загруженный доксорубицином, поражал опухолевые клетки как в первичных очагах, так и циркулирующие в крови [28]. Недавно описано очередное успешное использование НК на основе модифицированных тромбоцитов: препарат DASA + ATO@PLT доставляет дазатиниб и атовакуон в МСЗНО опухоли печени. Одновременно продемонстрирована способность DASA + ATO@PLT ремоделировать МСЗНО и уменьшать степень гипоксии в опухоли [29]. Другой препарат модифицированных тромбоцитов nano-Erda@PLT показал возможность избирательно вызывать пироптоз клеток рака мочевого пузыря за счет таргетного воздействия на рецептор FGFR [30].

Микровезикулярные мембраны также рассматриваются в качестве потенциальных платформ для

НК. К таким везикулам, окруженным мембраной родительской клетки, относятся также экзосомы, секретируемые разными клетками в нормальных условиях, и апоптотические тельца, образующиеся во время клеточного апоптоза. Согласно экспериментальным и доклиническим данным, применение микровезикул как универсальных транспортеров для НК может заменить синтетические липосомы, благодаря их естественной роли в физиологии тканей, увеличенному периоду полураспада и низкому иммунному воздействию [31, 32].

Разработана система доставки химиотерапевтических препаратов с использованием экзосом, полученных из опухолевых клеток путем экзоцитоза и инкапсуляции пористых кремниевых наночастиц (E-PSiNPs) для целенаправленной химиотерапии. E-PSiNPs обладают высокой способностью воздействовать на опухолевые клетки и стволовые опухолевые клетки. НК препарат DOX@E-PSiNPs, содержащий доксорубин, усиливает проникновение препарата в сосудистую сеть опухоли и его концентрацию в опухолевых тканях, тем самым повышая эффективность химиотерапии [33].

В целом, НК на основе мембранных систем продемонстрировали хорошую эффективность в терапевтических целях в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*, однако их разработка сталкивается с рядом проблем. На текущий момент база данных клинических испытаний (clinicaltrials.gov) содержит чуть более 80 записей для диагностических и терапевтических целей при раке на основе биомембран по сравнению с более чем 200 активными клиническими испытаниями прочих НК. Внедрение биомембранных препаратов сдерживается вариативностью источников биомембран, недостаточной стандартизацией и сложностью масштабирования производства, при этом гидрофильные молекулы в отличие от гидрофобных должны быть перенесены в биомембранные носители с помощью механических или химических воздействий, влияющих на нативность биологических мембран. В настоящее время для оптимизации нацеливания и повышения эффективности применяются мостиковые молекулы, РНК-аптамеры и химерные мембраны, при этом наиболее значимым подходом остается специфическая инженерия поверхности мембранных частиц [цит. по 32].

НК на основе альбумина и синтетических пептидов

Человеческий сывороточный альбумин, являясь белком плазмы крови с длительным периодом полураспада *in vivo*, обладает хорошей биосовместимостью и гидрофильностью, оптимальной для доставки лекарственных средств в составе НК. Модификация поверхности или инкапсуляция лекарственного средства в альбуминовые НК предотвращает быстрое выведение препарата из цир-

куляции и способствует его накоплению в МСЗНО за счет феномена ППЗ. Более того, кислотная среда быстро пролиферирующих опухолевых клеток может способствовать лучшему распределению и стабильности наночастиц альбумина. Альбумин за счет своих природных эпитопов, рецепторы для которых высоко экспрессируются во многих опухолевых клетках, позволяет использовать естественный механизм транспорта лекарственного средства в цитоплазму путем его интернализации вместе с альбумином. Альбумин также может быть конъюгирован в НК с другими молекулами-мишенями (например, антителами, пептидами) для дальнейшего повышения специфичности в адресной доставке к опухолевым клеткам.

Еще в 2005 г. НК препарат AbraXane®, содержащий паклитаксел, связанный с альбумином, был одобрен FDA для лечения рака молочной железы. Позднее его применение было распространено на НМРЛ и рак поджелудочной железы. В ноябре 2019 г. для клинического применения также одобрен Фуагто®, препарат сиролимуса, связанный с альбумином, для лечения запущенных злокачественных периваскулярных эпителиоидноклеточных опухолей [34]. Опыт клинического применения этих препаратов демонстрирует преимущества альбумина в качестве носителя НК для доставки лекарств. Благодаря достижениям в области биотехнологий системы доставки на основе альбумина будут играть все более важную роль в медицине, о чем свидетельствует большая доля альбуминовых НК среди всех НК, включенных в клинические испытания.

Изменяя аминокислотную последовательность и пространственное расположение пептидных цепочек, можно разрабатывать различные молекулярные конструкции. При определенных условиях пептиды могут самостоятельно собираться в упорядоченные наноструктуры, такие как нановолокна, нанотрубки и наносферы. Это свойство самосборки может быть использовано для создания носителей лекарств, которые инкапсулируют низкомолекулярные лекарственные средства, повышая их стабильность и обеспечивая контролируемое высвобождение. Многочисленные экспериментальные примеры противоопухолевой эффективности различных пептидных НК представлены в обзоре [35].

Вместе с тем, выполнение сложных химических модификаций пептидных цепей в результате изменения размера и поверхностных зарядов может повлиять на биосовместимость НК, вызывая образование антител, воспаление, а также отложение плохо деградируемых молекул в тканях. Для того чтобы самоорганизующиеся пептидные НК были клинически приемлемыми, необходимо дополнительно улучшать технологии производства, профиля их безопасности и эффективности *in vivo*.

НК на основе молекул нуклеиновых кислот

Основной принцип ДНК-оригами заключается в самосборке множества нитей ДНК. Высокая управляемость, хорошая биосовместимость и функциональная универсальность молекул ДНК делают их перспективными носителями для доставки лекарственных средств. С помощью программируемых методов гибридизации ДНК этим молекулам можно легко придать заданные формы (палочковидная, треугольная, пятиугольная, тетраэдрическая, октаэдрическая и икосаэдрическая), а также модифицировать их функциональными элементами, включая аптамеры, связывающиеся с белками и противоопухолевыми препаратами. Это подчеркивает значительный потенциал НК на основе ДНК как эффективных средств для адресной доставки [36].

Тетраэдрические формы ДНК представляют собой типичную многогранную наноструктуру, позволяя ее модифицировать четырьмя способами: прикреплением к вершинам, закреплением на ребрах, заключением в капсулу внутри каркасообразной структуры или интегрированием в структуру двойной спирали посредством комплементарного сопряжения. Q. Fan et al. изготовили вдыхаемую pH-чувствительную ДНК-тетраэдрическую НК (CP@TDN) для доставки иммуномодулирующих CpG-олигонуклеотидов и нацеленных на PD-L1 ДНК-аптамеров. В кислой среде МСЗНО богатый С-основаниями pH-чувствительный участок ДНК изменяет свою пространственную структуру, и это конформационное изменение освобождает apt-PD-L1 (антагонистический ДНК-аптамер, нацеленный на PD-L1). Свободный apt-PD-L1 затем связывается с PD-L1 на поверхности опухолевых клеток, запуская иммунную активацию, что в итоге способствует лечению метастатического рака легких [37]. Такие молекулы могут также высвобождаться через взаимодействие с комплементарными нуклеиновыми кислотами или под действием ферментов, селективно разрезающих ДНК в определенной последовательности цепочки нуклеотидов [38]. НК на основе ДНК-оригами обладают такими преимуществами, как простая самосборка, стабильные механические свойства, хорошая биосовместимость и устойчивость к нуклеазам. Такие НК перспективны не только в адресной доставке лекарств, но и для применения в биосенсорах, разделении и анализе клеток, технологиях биоизображения. Однако риски того, что тетраэдрические ДНК могут вызывать побочные эффекты *in vivo*, требуют дальнейшего изучения.

НК на основе неорганических наночастиц

Неорганические наночастицы подразделяются на несколько типов в зависимости от химической структуры: металлические наночастицы, оксидные наночастицы и магнитные наноматериалы [1–6, 40]. Эти наночастицы обладают уникальными

физико-химическими свойствами, такими как настраиваемый размер, форма и характеристики поверхности, а также исключительными оптическими и электромагнитными параметрами. В настоящее время несколько препаратов НК на основе металлических наночастиц проходят доклинические и клинические испытания [39]. В качестве компонентов НК наиболее часто используют золото, серебро, железо и медь.

Среди неорганических наночастиц наночастицы золота широко изучаются из-за их универсальности в синтезе, которая включает такие формы, как наносферы, нанооболочки и наностержни. НК на основе золота могут быть функционализированы присоединением на поверхности определенных соединений, чтобы специфически воздействовать на опухолевые клетки и доставлять лекарственные препараты, а их свойства фототермической активации позволяют при близком контакте уничтожать опухолевые клетки.

Наночастицы диоксида кремния характеризуются регулируемой пористой структурой и высокой удельной поверхностью, что также широко используется для доставки лекарственных средств. Эти наночастицы применяются для создания НК с депонированными терапевтическими средствами, включая цисплатин, доксорубин, пептидные препараты, белковые препараты и нуклеиновые кислоты [39].

Одними из наиболее пригодных для медицинских целей считают НК на основе оксидов железа (superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs)) – магнетита и маггемита [4, 40]. Оксиды железа малотоксичны, широко распространены в живых системах и могут метаболизироваться клетками. Однако главная особенность магнитных наночастиц – их восприимчивость к внешним электромагнитным полям, что может обеспечить управление движением магнитных НК и их направленную доставку. Кроме того, электромагнитное воздействие способно нагреть (в методе гипертермии) или активировать фотохимические процессы (в методе фототермии). Одним из примеров успешного использования оксидов железа служит препарат NanoTherm® для магнитной гипертермии глиобластомы [<https://www.nanothermtx.com/>].

Также описаны противоопухолевые pH-чувствительные магнитные «наногранаты» (PMN), состоящие из самоорганизующихся наночастиц оксида железа и pH-чувствительных полимерных лигандов [40]. Они использовались для визуализации небольших опухолей (<3 мм) с помощью pH-чувствительной T1 МРТ и флуоресцентной визуализации. При этом была отмечена хорошая фотодинамическая терапевтическая эффективность в гетерогенных опухолях с высокой лекарственной устойчивостью.

Хотя применение магнитных НК в медицине пока не соответствует начальным ожиданиям, тем

не менее уже доказана практическая возможность реализации направленной магнитной доставки лекарств и методов магнитной гипертермии. Важным преимуществом оксидных наночастиц является их способность детектироваться методами МРТ. Сочетание диагностического и терапевтического потенциала таких НК отвечает современному запросу в медицине [40].

Черный фосфор является наиболее стабильным аллотропом фосфора, его атомы находятся в состоянии гибридизации sp^3 , что приводит к образованию сморщенных слоев, которые укладываются вертикально и притягиваются друг к другу слабыми ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Благодаря этому он обладает сильными фототермическими свойствами при воздействии ближнего инфракрасного излучения, что открывает широкий спектр применения в качестве компонента наночастиц для фотоакустической визуализации и терапии злокачественных новообразований (ЗНО) [4].

Квантовые точки обычно представляют собой трехслойную наноразмерную конструкцию из полупроводникового ядра, оболочки и покрывающего вещества. Характеризуются широким спектром поглощения, узкими полосами излучения и высокой фотостабильностью, что позволяет широко использовать их в биологической визуализации. В экспериментальной терапии ЗНО наиболее часто используются квантовые точки с графеновым покрытием из-за их хорошей биосовместимости. Различные лиганды, в том числе пептиды, фолиевая кислота и крупные белки, могут быть присоединены к поверхности квантовых точек для активного нацеливания к клеткам-мишеням. Благодаря своей естественной флуоресценции такие НК особенно хорошо подходят для визуализации клеток. С использованием CISE в качестве ядра, ZnS в качестве оболочки, лигирования марганцем и фолиевой кислотой недавно получена многофункциональная НК – $CuInSe_2@ZnS:Mn$, которая обладает высокой эффективностью флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне (до 31,2 %) и высокой контрастностью при МРТ, позволяя выявлять минимальные метастатические очаги [41]. Вместе с тем, основным препятствием разработки таких НК является отсутствие оптимизированного процесса производства квантовых точек. Кроме того, в случае потери защитной оболочки освободившиеся металлические ядра таких НК могут вызывать серьезные токсические последствия.

Металлорганические конструкции (англ.: metal-organic framework (MOF)) состоят из органических молекул, создающих оболочку вокруг ионов щелочноземельных или редкоземельных металлов. Поскольку в клетках рака толстой кишки наблюдается накопление H_2S за счет гиперэкспрессии цистатионин-β-синтазы, что действует как аутокринный и паракринный фактор, стимулирующий дальнейшее размножение раковых клеток,

разработан комплексный препарат НК Cu-MOF (HKUST-1), активируемый H_2S , для синергичного воздействия фототермической терапии инфракрасного диапазона и химиотерапии. Эта «включающая» стратегия, основанная на эндогенных биомаркерах, для освобождения терапевтических средств на месте может значительно упростить создание эффективных НК [42]. К сожалению, многие подобные НК при системном введении оказались недостаточно стабильными в организме, кроме того, токсичность ионов металлов ограничила их применение для доставки лекарств.

Современные тенденции в конструировании НК предполагают создание топологически неоднородных композиций, например, таких как биметаллические «частицы Януса», НК с функционально дифференцированным ядром и оболочкой, а также гибридные НК, состоящие из разных химических носителей. Преимущества топологически неоднородных НК заключаются в сочетании сильных сторон разных платформ и обеспечении лучшего контроля загрузки и высвобождения отдельных лекарственных препаратов, а также в улучшении способности преодолевать биологические барьеры [4].

Примеры использования НК для улучшения лучевой терапии ЗНО

НК активно разрабатываются для улучшения эффективности лучевой терапии, с этой целью в основном используют металлические сенситизаторы с высоким атомным номером, такие как золото, гадолиний, титан, гафний и тантал. В последнее время появилось много сообщений о различных новых радиочувствительных подходах с помощью наноматериалов, усиливающих генерацию АФК, усиленное потребление внутриклеточного восстановленного глутатиона (GSH), преодоление гипоксии опухоли и различных синергических способах радиотерапии. Наиболее перспективным направлением признается разработка НК, реагирующих на стимулы, в том числе их комбинацию рН/ROS/GSH или X-ray/ROS/GSH [43].

Ярким примером лучевой сенситизации является использование НК-препарата NBTXR3, на основе наночастиц диоксида гафния, который одобрен для лечения местнораспространенной саркомы мягких тканей. Внутриопухолевое введение NBTXR3 и последующее облучение вызывают обширную гибель опухолевых клеток и инициируют адаптивные иммунные реакции на высвобождающиеся при разрушении опухолевых клеток антигены [44]. Еще одной многообещающей разработкой является AVPt@HP@M, рН-чувствительный НК препарат. Полимер дофамина, интегрированный с наночастицами Pt (Pt@HP), обладает каталазной активностью, которую можно использовать для преобразования эндогенного H_2O_2 в O_2 , устраняя гипоксию в МСЗНО. Благодаря мезопористым оболочкам Pt@HP эффективно поглощает апоптин

(AP) и вертепорфин (VP). В сочетании с лучевой терапией он оказывает радиосенсибилизирующий эффект с помощью нескольких стратегий, включая устранение гипоксии, усиление апоптоза опухоли, а также индуцированного радиацией фотодинамического эффекта. Препарат значительно повышает уровень внутриклеточных АФК и, изменяя метаболизм пуринов, нарушает механизмы восстановления ДНК, не вызывая заметной системной токсичности [45].

Фотодинамическая терапия является эффективной неинвазивной терапевтической стратегией, которая может преобразовывать кислород в высокоцитотоксичный синглетный кислород посредством возбуждающего неионизирующего облучения и фотосенсибилизаторов. Фотодинамические свойства ряда содержащих металлы НК были описаны выше. Однако выраженный фотодинамический эффект существенно увеличивает локальное потребление кислорода, что ведет к гипоксии и активации HIF. Чтобы преодолеть опухоль-ассоциированную гипоксию и далее достичь нацеленного на опухоль синергетичного воздействия, была сконструирована биоразлагаемая кислород-производящая НК (Ini@PM-HP), которая состоит из пористого металлоорганического каркаса (PCN-224(Mn)), ингибитора полимеразы (PARP) (Инипариб) (поли АДФ-рибоза) и модифицированной полидофамином гиалуроновой кислоты (HA-PDA). Поскольку гиалуроновая кислота специфически связывается с переэкспрессированными рецепторами (CD44) на опухолевой клетке, Ini@PM-HP предпочитает накапливаться после внутривенной инъекции в МСЗНО, где инипариб может высвобождаться, нарушая восстановление повреждений ДНК и способствуя апоптозу. В то же время хелатирование Mn и производного порфирина (Mn-TCPP) может генерировать O_2 *in situ* путем реакции с эндогенным H_2O_2 [46].

Отдельным направлением разработки НК является их использование с целью повышения эффективности хирургических пособий за счет визуализации злокачественных клеток в операционном поле для лучшего контрастирования края резекции [47].

Использование НК в криохирургии

Криохирургия в онкологии – хирургическая методика, основанная на замораживании опухолевой ткани. Она является минимально инвазивной и имеет меньше побочных эффектов, чем традиционная резекция. Однако недостаточное замораживание опухоли и неизбежное повреждение окружающих тканей ограничивают ее эффективность. Нанокриохирургия – сочетание криогенной биомедицины и нанотехнологий. Ее принцип заключается в предварительном введении раствора наночастиц, регулирующих процесс замораживания, для максимальной теплоотдачи, быстрого снижения темпе-

ратуры с целью увеличения образования ледяных кристаллов, повреждающих опухолевые клетки. Кроме того, с помощью НК потенциально можно регулировать направление и интенсивность роста повреждающего «ледяного шара».

Для защиты прилегающей здоровой ткани во время криохирургии используются НК на основе липосом со свойствами изменения фазы перехода физического состояния жидкость/кристалл. Такие НК обладают большой латентной теплоемкостью и низкой теплопроводностью, что делает их идеальными при криохирургии [цит. по 5].

Применение НК для повышения эффективности иммунотерапии

Фундаментальным принципом иммунотерапии опухолей является активация иммунной системы за счет повышения ее способности распознавать опухолеспецифические антигены и формирования достаточного пула эффекторных иммунокомпетентных клеток, способных уничтожать злокачественные клетки. Иммунологический противоопухолевый надзор обеспечивается адекватным локальным кровоснабжением тканей и оптимальным взаимодействием иммунокомпетентных клеток, участвующих в контакте с генетически перерожденными клетками. Иммуносупрессивный характер МСЗНО определяется нарушенной васкуляризацией, гипоксией, ацидозом, провоспалительным цитокиновым профилем и высокой долей иммунных клеток, толерантных к злокачественным клеткам [1, 2, 4, 5, 9, 10].

Существует несколько подходов в иммунотерапии, направленных на активацию иммунной системы против опухолевых клеток с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), противоопухолевых вакцин, генетически модифицированных лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (CAR-T-клетки) и модуляторами иммунокомпетентных клеток.

Ингибиторы иммунных контрольных точек являются одними из наиболее эффективных и широко используемых стратегий противоопухолевой иммунотерапии, демонстрируя значительную эффективность при различных видах ЗНО. Ингибиторы иммунных контрольных точек блокируют иммуносупрессивные сигнальные пути, тем самым восстанавливая способность иммунной системы распознавать опухолевые клетки. Несмотря на эти преимущества, терапевтическая эффективность традиционных ИКТ часто ограничена из-за неоптимальной целевой доставки, аутоиммунных осложнений и возникновения резистентности. Доставка ИКТ с помощью НК предлагает решение этих проблем. Разработаны НК, которые обеспечивают доставку комбинированных агентов, таких как малые интерферирующие РНК (миРНК), для прямого подавления синтеза белков внутриклеточных сигнальных путей «контрольных точек»

и для перепрограммирования клеток иммунного микроокружения в МСЗНО [48].

Y. Liu et al. [49] разработали наночастицы Ru@ICG-BLZ, способные реполяризовать макрофаги в направлении фенотипа M1, тем самым восстанавливая их противоопухолевую активность. Эти наночастицы обладают хорошей способностью к загрузке лекарственного средства, и при попадании в МСЗНО высвобожденный препарат BLZ-945 специфически ингибирует сигнальный путь CSF-1/CSF-1R, что приводит к фенотипическому сдвигу макрофагов от M2 типа к противоопухолевому типу M1. НК Ru@ICG-BLZ также увеличивают секрецию макрофагами оксида азота и IL-12, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, эти НК индуцируют фототермическую абляцию солидных опухолей с минимальным повреждением окружающих тканей.

Аналогичным образом действует иммунотерапия, направленная на лимфоциты Treg, которые ограничивают активность эффекторных Т-клеток киллеров и НК-клеток в МСЗНО. Sato et al. использовали фотоиммунотерапию в ближнем инфракрасном диапазоне для избирательного снижения уровня Treg посредством нацеливания на их мембранный белок CD25. Эта стратегия устраняла функциональные ограничения со стороны Treg и приводила к активации CD8⁺ Т-киллеров и НК-клеток, восстанавливая локализованный противоопухолевый иммунитет в МСЗНО [50].

Разработка противоопухолевых вакцин представляет собой одно из самых перспективных направлений в иммунотерапии рака, НК при этом могут быть полезны для целевой доставки антигенов в презентующие их клетки. Противоопухолевые вакцины включают клеточно-опосредованные (дендритные) вакцины, пептидные вакцины, а также вакцины, основанные на внедрении в клетки специфических последовательностей нуклеиновых кислот ДНК или мРНК для эндогенного синтеза антигенов-мишеней [51]. Несмотря на многообещающие ранние результаты, применение дендритных вакцин сталкивается со значительными проблемами. Их производство является трудоемким и дорогостоящим, а их эффективность при опухолях на поздних стадиях остается ограниченной.

Несколько противоопухолевых дендритноклеточных вакцин одобрены для клинического применения. Известные примеры включают HybriCell для лечения меланомы (2004), DCVax-Brain для лечения глиобластомы (2007) и Sipuleucel-T для лечения рака предстательной железы (2010) [5]. Десятки дендритных вакцин проходят клинические испытания I–II фазы [52].

Исследование ATALANTE-1 является рандомизированным контролируемым клиническим исследованием III фазы, включающим для HLA-A2-позитивных пациентов с прогрессирующим НМРЛ, резистентных к ИКТ. В нем оценивали

эффективность пептидной вакцины OSE2101 в сравнении со стандартной химиотерапией. Было показано, что OSE2101 значительно увеличивает медиану общей выживаемости при вторичной резистентности к ИКТ, при удовлетворительном профиле токсичности [53].

Достижения в области технологий секвенирования нуклеиновых кислот позволяют прогнозировать характеристики опухолеспецифических неоантигенов путем идентификации мутаций в опухолевых экзонах и аномальных процессов транскрипции и трансляции мРНК, что позволяет разрабатывать поливалентные персонализированные вакцины. Опубликованы результаты пилотного клинического исследования NCT02956551, в котором после предварительного полногеномного секвенирования ДНК и РНК в образцах опухоли легких пациентов с помощью биоинформационного анализа были рассчитаны оптимальные аминокислотные последовательности различных опухолеспецифических неоантигенов. Синтезированные на этом основании пептиды *ex vivo* внедряли в антиген-презентирующие клетки для получения персональной Neo-DCVac вакцины. Продemonстрировано, что Neo-DCVac значительно улучшает результаты лечения распространенного рака легких [54].

Для производства персонализированных вакцин также используют технологии непосредственного внедрения в клетки специально синтезированной РНК для инициации синтеза эндогенных белков, содержащих эпитопы антигенов, специфичных для конкретной опухоли [55–57]. Эти белки в дальнейшем перерабатываются в пептиды через лизосомальные пути и представляются молекулами HLA для распознавания CD4+ и CD8+ Т-клеткам и В-клеткам. Различные липидные НК могут использоваться для внедрения РНК в клетки-мишени [55, 57]. мРНК-противоопухолевые вакцины обладают рядом преимуществ перед другими типами вакцин. Во-первых, не проникающие в клетки-мишени мРНК быстро гидролизуются РНКазами, предотвращая их накопление в организме и сводя к минимуму возможные побочные эффекты. Искусственные мРНК могут одновременно кодировать несколько опухолевых антигенов, формируя комплексный ответ. В отличие от ДНК-вакцин, которые для эффективности должны проникать в ядро клетки, мРНК-вакцины функционируют в цитоплазме и не интегрируются в геном хозяина. Это устраняет риск мутаций, связанных с интеграцией генома, что теоретически делает вакцины на основе мРНК более безопасными, чем вакцины на основе ДНК.

C.D. Palmer et al. [58] исследовали (NCT03639714) персонализированную гетерологичную неоантигенную вакцину, сочетающую аденовирус шимпанзе (ChAd68) и самоамплифицирующуюся мРНК (samRNA), в сочетании с ИКТ для пациентов с запущенными метастатическими солидными

опухолями. Показано, что комбинированная терапия безопасна и способна вызывать устойчивый иммунный ответ.

Для более длительной циркуляции и лучшей эффективности были предложены варианты использования кольцевых молекул РНК (circRNA) и двухцепочечных РНК (dsRNA), которые повышают стабильность молекул и эффективность экспрессии белковых продуктов [59, 60].

В 2023 г. опубликованы результаты I фазы клинических испытаний персонализированной мРНК-вакцины Цевумеран (Autogene cevumeran) в комплексной терапии рака поджелудочной железы. Это тип индивидуальной неоантигенспецифической иммунотерапии на основе липоплексной НК, содержащий модифицированную мРНК, с транскриптами, которые кодируют до 20 неоантигенов, идентифицированных в удаленной опухоли. Исследование показало, что у 50 % пациентов развились специфические Т-клеточные иммунные реакции. Примечательно, что ни у одного из этих пациентов не было рецидива опухоли в течение 18 мес [61]. Компания BioNTech в сотрудничестве с Genentech анонсировала старт II фазы клинических испытаний и расширение показаний к использованию вакцины (NCT05968326; NCT04486378; NCT03815058; NCT03289962).

Значительным прорывом в терапии меланомы признана недавно одобренная FDA комбинация ингибитора ИКТ пембролизумаба и липидной НК mRNA-4157/V940, включающей 34 последовательности мРНК неоантигенов опухоли [62]. В 2024 г. фармацевтические компании инициировали третью фазу клинических испытаний данной комбинации для терапии НМРЛ. Успех мРНК-вакцин в этих испытаниях подчеркивает их высокий терапевтический потенциал, устраняющий ограничения традиционных низкомолекулярных препаратов

Проблемные вопросы и перспективы клинического использования НК

В связи с бурным развитием нанотехнологий ежегодно возрастает и объем исследований, направленных на разработку противоопухолевых НК. Однако лишь небольшая часть новых НК доходит до клинических испытаний. Согласно данным официальной регистрации (<https://clinicaltrials.gov>), только 24 терапевтических НК находятся на III фазе клинических испытаний (табл. 3) и лишь несколько препаратов одобрено к клиническому применению (табл. 4). Каждая отдельная НК имеет особые проблемы в своей клинической практике, но большинство сталкиваются с похожими проблемами, которые можно разделить на биологические, технологические и связанные с дизайном исследования [4, 5].

Биологические проблемы включают торможение биораспределения препарата из-за образования морфологических барьеров для проникновения в

Зарегистрированные с 2008 г. клинические исследования (третья фаза) препаратов НК
Clinical trials (phase III) of nanocomposities registered since 2008

Таблица 3/Table 3

Название НК пре-парага/ Name of NCs	Компания/ Company	Тип НК/действующее вещество/ дизайн использования/ NC type/active ingredient/design of use	Показания/ Indications	№ регистрации на clinicalTrial.gov/ Registration No.	Год начала ис- следования/ Data of study start	Год послед- него отчета/ Data of last report	Статус по послед- нему отчету/ Status as of last report)
NC 105	Nippon Kayaku Co., Ltd	Полимерная мицелла с паклитак- селом/ Polymeric micelle with paclitaxel	Метастатический или рецидивный рак молочной железы/ Metastatic or recurrent breast cancer	NCT01644890	2012	2019	Завершено/ Completed
Наночастицы углерода (наноал- маз)/ Carbon nanopar- ticles (nanodia- mond)	Hospital of Xi'an Jiaotong Univer- sity	Нанотрубочные частицы для кон- трастирования во время операции/ Nanocarbon Particles for Contrast Enhancing During Surgical Resec- tion	Папиллярный рак щитовид- ной железы/ Papillary Thyroid Cancer	NCT06791005	2025	2025	Набор участни- ков/ Recruiting
Наночастицы углерода/ Nanocarbon Par- ticles	Fudan University	Нанотрубочные частицы для кон- трастирования во время операции/ Nanocarbon Particles for Contrast Enhancing During Surgical Resec- tion	Колоректальный рак/ Colorectal Cancer	NCT04759820	2021	2023	Не указан/ Not specified
Abraxane	Medstar Health Research Institute	Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel в сочетании с капецитабином/ Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel in combination with Capecit- abine	Рак молочной железы/ Breast cancer II-III B T1-4- N1-2M0	NCT00397761	2006	2021	Отозвано/ Withdrawn
Abraxane	Fudan University	Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel в сочетании с карбоплатином/ Nanoparticle Albumin-Bound Pa- clitaxel in combination with Carbo- platin	Рак молочной железы/ Breast cancer Luminal B/ HER-2	NCT03799692	2018	2019	Не указан/ None
Abraxane (Nab-P)	Fudan University	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сочетании с циклофос- фамидом/ Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel in combination with cyclophos- phamide	Рак молочной железы трине- гативный/ Triple negative breast cancer	NCT03799679	2018	2019	Не указан/ None
Abraxane (Nab-P)	Dong Wang, Third Military Medical Univer- sity	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сочетании с оксалипла- тином/ Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel in combination with oxaliplatin	Злокачественные опухоли гепато-билиарной области и поджелудочной железы/ Malignant tumors of the hepa- tobiliary region and pancreas	NCT04060472	2019	2023	Не указан/ None

Продолжение таблицы 3/Continuation of Table 3

Абрахана (Nab-P)	German Breast Group	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сочетании с неадьювантной химиотерапией/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in combination with neoadjuvant chemotherapy	Первая линия терапии рака молочной железы/ First line therapy for breast cancer	NCT01583426	2012	2020	Завершено/ Completed
	Уппсала Университет	Подкожное введение наночастиц оксида железа перед операцией/ Subcutaneous administration of iron oxide nanoparticles before surgery	Детекция сторожевых лимфоузлов при оперативном лечении рака молочной железы/ Detection of sentinel lymph nodes during surgical removal of breast tumors	NCT04722692	2020	2023	Набор участников/ Recruiting
Nab-paclitaxel	Johnson & Johnson Enterprise Innovation Inc	Суспензия инертных кристаллических частиц оксида гафния, предназначенная для генерации свободных радикалов кислорода и уничтожения раковых клеток после облучения/ A suspension of inert crystalline hafnium oxide particles designed to generate oxygen free radicals and kill cancer cells after ionizing radiation	Сенсибилизация к радиотерапии опухолей головы и шеи/ Sensitization to radiotherapy of head and neck tumors	NCT04892173	2021	2025	Набор участников/ Recruiting
	National Cancer Institute (NCI)	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сравнении с иксабепилоном и бевацизумабом/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in compared with ixabepilone and bevacizumab	Локальный рецидив рака молочной железы (IIIC и IV)/ Local recurrence of breast tumor (IIIC and IV)	NCT00785291	2008	2022	Завершено/ completed
Ferrotran® Ferumoxtran-10	Saving Patients' Lives Medical B.V.	Наночастицы оксида железа/ Iron Oxide Nanoparticles	Контрастирование метастазов в лимфоузлах при раке предстательной железы/ Contrasting Lymph Node Metastases in Prostate Cancer	NCT04261777	2020	2024	Продолжается/ Active, not recruiting
	Shanghai Henlius Biotech	Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel в сочетании с карбоплатином/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in combination with carboplatin	Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого/ In the first line of non-small cell lung cancer	NCT04033354	2019	2023	Продолжается/ Active, not recruiting
NABPLAGEM	University Health Network, Toronto	Nanoparticle, Albumin-bound Paclitaxel is an albumin-stabilized nanoparticle	Рак поджелудочной железы с мутациями в генах BRCA1/2 или PALB2/ Pancreatic cancer with mutations in the BRCA1/2 or PALB2 genes	NCT06783140	2025	-	Подготовка Study Start, Actual

Окончание таблицы 3/End of Table 3

Abraxane (Nab-P)	Shengjing Hospital	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel, проспективное исследование/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel, prospective study	Тринегативный рак молочной железы/ Triple negative breast cancer	NCT04137653	2021	2021	Набор участников/ Recruiting
		Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel в сочетании с карлизумабом/ Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel in combination with carlizumab	Локальная аденокарцинома желудка/ Localized gastric adenocarcinoma	NCT05610332	2022	–	Подготовка Study Start, Actual
		Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel в сочетании с гемцитамином и цисплатином/ Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel in combination with gemcitamine and cisplatin	Впервые выявленный рак билиарной системы/ Newly diagnosed biliary cancer	NCT03768414	2019	2024	Продолжается/ Active, not recruiting
NBTXR3	Nanobiotix	Суспензия инертных кристаллических частиц оксида гафния/ Suspension of inert crystalline particles of hafnium oxide	Сенсибилизация при радиотерапии сарком мягких тканей/ Sensitization in radiotherapy for soft tissue sarcoma	NCT02379845	2012	2021	Завершено/ Completed

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

Таблица 4/Table 4

Лекарственные препараты на основе НК в онкологической практике
NK-based medicines in oncological practice

Название препарата/ Name of the drug	Химическая основа НК/ Chemical basis NC	Лекарственное вещество/ Medicinal substance	Компания- производитель/ Manufacturer	Показания/ Indications	Год выпуска на рынок/ Year for market
Лекарственные препараты, допущенные для клинического применения/Medicines approved for clinical use					
Doxil	Липосомы + полиэтиленгликоль (ПЭГ)/ Liposomes + polyethyleneglycol (PEG)	Доксорубин/ Doxorubicin	Janssen	Рак яичников/ Ovarian cancer	1995
	Липосомы/Liposomes	Даунорубин/ Daunorubicin	Galen US Inc	Саркома Капоши/ Kaposi's sarcoma	1996
Eligard	Полимерная НЧ на основе полимолочно-гликолевой кислоты/Polymer NP based on polylactic-glycolic acid	Леупролидина ацетат/ Leuprolidine acetate	Tolmar	Рак предстательной железы/ Prostate cancer	2002

Продолжение таблицы 4/Continuation of Table 4

Abraxane	Наночастицы альбумина/ Albumin Nanoparticles	Паклитаксель/ Paclitaxel	Celgene	Рак молочной железы/ Breast cancer	2005
Genexol PM	Полимерная НЧ на основе метоксиполи(этиленгликоль)-поли(лактоид)/ Polymeric nanoparticle based on methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(lactide)	Паклитаксель/ Paclitaxel	Samyang Corporation	Рак молочной железы/ Breast cancer	2007
Mepract	Липосомы/ Liposomes	Мифамуртид/ mifamuride tripeptide phosphatidylethanolamine)	Takeda France SAS	Остеосаркома/ Osteosarcoma	2009
Feraheme	Супермагнитные наночастицы Fe ₃ N ₂ O ₄ с полисахаридной оболочкой/ Supermagnetic Fe ₃ N ₂ O ₄ nanoparticles with a polysaccharide shell	Ферумокситол/ Ferumoxitol	COVIS/Sandoz	Железодифицитная анемия и МРТ-контраст/ Iron deficiency anemia and MRI contrast	2009/2021
Marqibo	Липосомы/ Liposomes	Винкристин/ Vincristine	Talon Therapeutics Inc.	Острый лимфолейкоз/ Acute lymphocytic leukemia	2012
Onivyde	Липосомы/ Liposomes	Иринотекан/Irinotecan	Merrimack	Рак поджелудочной железы/ Pancreatic cancer	2015
Vyxeos	Липосомы/ Liposomes	Цитарабин + даунорубин/ Cytarabine + daunorubicin	Jazz Pharmaceuticals plc	Острый миелолейкоз/ Acute myelogenous leukemia	2017
Примеры аутологичных противоопухолевых вакцин, одобренных для клинических исследований/ Examples of autologous tumor vaccines approved for clinical trials					
HybriCell	Гибридные аутологичные дендритные клетки, слитые с клетками меланомы/ Hybrid autologous dendritic cells fused with melanoma cells)	Неоантигены, специфичные для опухолевых клеток пациентов/ Neoantigens specific to patient tumor cells	Jose Alexandre Barbuto	Меланома/ Melanoma	2004
DCVax-Brain	Аутологичные антигенпрезентирующие клетки, активированные лизатом опухолевых клеток/ Autologous antigen-presenting cells activated by tumor cell lysate)/	Неоантигены, специфичные для опухолевых клеток пациентов/ Neoantigens specific to patient tumor cells	Northwest Biotherapeutics, Inc	Глиобластома/ Glioblastoma	2007

Аутологичные антигенпрезентирующие клетки, активированные PA2024 (слигтый протеин из простатической кислотой фосфатазы и GM-CSF/Autologous antigen-presenting cells activated by PA2024 (a fusion protein of prostatic acid phosphatase and GM-CSF	Sipuleucel-T	Неоантигены, специфичные для опухолевых клеток пациентов/Neoantigens specific to patient tumor cells	Dendreon Corporation,	Рак предстательной железы/ Prostate cancer	2010
Аутологичные антигенпрезентирующие клетки, активированные Липоплекс с мРНК/Autologous antigen presenting cells activated Lipoplex (SLNs) with mRNA	Цевумеран/Autogene cevumeran	До 20 неоантигенов опухолевых клеток пациентов/Up to 20 neoantigens of tumor cells of patients	BioNTech + Genentech	Рак поджелудочной железы/ Pancreatic cancer	2023
Липоплекс (SLNs) с мРНК/Lipoplex (SLNs) with mRNA	НК mRNA-4157/V940	34 мРНК транскрипта неоантигенов опухолевых клеток пациентов/34 mRNA neoantigen's transcripts of tumor cells	Moderna + Merck	Меланома/ Melanoma	2023

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

МСЗНО, а также весьма вариабельные механизмы деградации НК в организме. В случае внутривенного введения могут наблюдаться существенные вариации в удержании НК лекарственного средства и, соответственно, уровне его проникновения к целевым клеткам. Вероятно, магнитные НК могут быть использованы для преодоления этой проблемы при использовании трехмерных магнитных полей для управления их движением в организме.

Несмотря на то, что НК состоят из исходно биобезопасных материалов, конструкция в целом может приобретать плохо прогнозируемую токсичность из-за таких факторов, как размер и форма частиц, общая площадь поверхности, растворимость и агломерация. Известно, что НК могут оседать в нормальных тканях с воспалительными, окислительными и цитотоксическими последствиями. Здоровые клетки часто страдают от свободных радикалов, генерируемых НК, содержащими металл. Варианты НК с более биосовместимыми веществами, такими как хитозан, и материалами, которые распадаются после облучения инфракрасным светом, могут стать потенциальным решением.

Еще одна проблема биораспределения НК – это их поглощение фагоцитирующими макрофагами. Попытки покрытия НК материалами, которые предотвращают образование «короны» за счет собственных белков крови, не показали существенных результатов. В настоящее время для влияния на функцию макрофагов и перепрограммирование в МСЗНО в качестве стратегии защиты от неспецифического фагоцитоза выбраны воздействия НК на сигнальные пути «не ешь меня: CD47-SIRPα».

Технологические проблемы относятся к возможностям масштабирования производства. Большинство НК, которые используются в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, обычно производятся небольшими партиями, а масштабирование довольно часто технологически сложно осуществимо либо очень затратно. Прогнозирование клинической эффективности на этапе конструирования НК с учетом технологических возможностей производства является наиболее сложной задачей. Использование математического моделирования на основе экспериментальных результатов при имитации биологических параметров МСЗНО, например в модели «органы-на-чипах», а также потенциала систем искусственного интеллекта в анализе накопленной базы знаний могут улучшить прогнозы эффективности и производительности НК уже на начальном уровне разработки.

Проблемы дизайна клинических исследований, такие как размер популяции, цель и время воздействия, могут в значительной степени нивелировать потенциально позитивный эффект препаратов. Серьезной проблемой является то, что до сих пор НК практически никогда не используются в качестве терапии первой линии, где могли бы максимально проявиться их терапевтические эффекты, а в

случае применения принципов персонализированной медицины должны исполняться требования к особому формату клинического исследования единственного случая ($n=1$). При этом для индивидуального прогнозирования альтернативных вариантов терапии необходимо учитывать множество факторов, таких как коморбидность, генетические особенности пациента и его опухоли, анализ прошлых медицинских историй и т.д.

Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику НК определяют перспективные тренды развития лечения ЗНО, дополняя и улучшая традиционные подходы хирургических методов, химиотерапии, лучевой терапии и иммунотерапии. Использование НК повышает стабильность противоопухолевых средств в циркуляции, обеспечивает их контролируемое высвобождение в зоне МСЗНО и позволяет воздействовать на противоопухолевый иммунный ответ. Вместе с тем, по сравнению с огромным количеством экспериментальных исследований в клинической практике используется только несколько препаратов на основе НК. Существующие

проблемы практического применения НК связаны с необходимостью решения вопросов их более долговременной стабильности в организме, дальнейшим повышением эффективности и преодолением развития резистентности. Присущая некоторым материалам-носителям и продуктам их разложения токсичность создает дополнительные проблемы с безопасностью. Во многом решение этих проблем зависит от правильного выбора подходящих материалов-носителей для НК в конкретной клинической ситуации, оптимизации и масштабирования производственных технологий. Ключевая область будущих исследований будет сосредоточена на интеграции противоопухолевых препаратов и фотосенсибилизаторов в многофункциональные НК, что позволит использовать синергетические методы лечения. Немаловажную роль НК играют в технологиях производства противоопухолевых вакцин, в том числе для трансмембранного переноса пептидов и нуклеиновых кислот. Разработка эффективных, безопасных и многофункциональных НК является важнейшей перспективной задачей современной фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fan D., Cao Y., Cao M., Wang Y., Cao Y., Gong T. Nanomedicine in cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 293. doi: 10.1038/s41392-023-01536-y.
2. Становая А., Жогла В., Галец-Буй И., Лозникова С., Шербин Д. Наночастицы в терапии злокачественных новообразований. Наука и инновации. 2023; 1(4): 77–83. [Stanovaya A., Zhogla V., Galets-Buy I., Loznikova S., Shcherbin D. Nanoparticles in the treatment of malignant neoplasms. *Science and Innovations.* 2023; 1(4): 77–83. (in Russian).] doi: 10.29235/1818-9857-2023-04-77-83. EDN: SECHOR.
3. Egwu C.O., Alope C., Orwe K.T., Umoke C.I., Nwafor J., Eyo R.A., Chukwu J.A., Ufebe G.O., Ladokun J., Audu D.T., Agwu A.O., Obasi D.C., Okoro C.O. Nanomaterials in Drug Delivery: Strengths and Opportunities in Medicine. *Molecules.* 2024; 29(11): 2584. doi: 10.3390/molecules29112584.
4. Sun L., Liu H., Ye Y., Lei Y., Islam R., Tan S., Tong R., Miao Y.B., Cai L. Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 418. doi: 10.1038/s41392-023-01642-x.
5. Gavas S., Quazi S., Karpiński T.M. Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. *Nanoscale Res Lett.* 2021; 16(1): 173. doi: 10.1186/s11671-021-03628-6.
6. Yao Y., Zhou Y., Liu L., Xu Y., Chen Q., Wang Y., Wu S., Deng Y., Zhang J., Shao A. Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front Mol Biosci.* 2020; 7: 193. doi: 10.3389/fmolb.2020.00193.
7. Liu X., Li M., Woo S. Subcellular Drug Distribution: Exploring Organelle-Specific Characteristics for Enhanced Therapeutic Efficacy. *Pharmaceutics.* 2024; 16(9): 1167. doi: 10.3390/pharmaceutics16091167.
8. Sharifi M., Cho W.C., Ansariesfahani A., Tarharoudi R., Malekisarvar H., Sari S., Bloukh S.H., Edis Z., Amin M., Gleghorn J.P., Hagen T.L.M.T., Falahati M. An Updated Review on EPR-Based Solid Tumor Targeting Nanocarriers for Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2022; 14(12): 2868. doi: 10.3390/cancers14122868.
9. Anderson N.M., Simon M.C. The tumor microenvironment. *Curr Biol.* 2020; 30(16): R921–R925. doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
10. Tie Y., Tang F., Wei Y.Q., Wei X.W. Immunosuppressive cells in cancer: mechanisms and potential therapeutic targets. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 61. doi: 10.1186/s13045-022-01282-8.
11. Ciepla J., Smolarczyk R. Tumor hypoxia unveiled: insights into microenvironment, detection tools and emerging therapies. *Clin Exp Med.* 2024; 235. doi: 10.1007/s10238-024-01501-1.
12. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. HIF-опосредованные механизмы взаимосвязи устойчивости к гипоксии и опухолевого роста (обзор). *Биохимия.* 2021; 86(10): 1403–22. [Dzhaliyeva D.S., Makarova O.V. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development. *Biochemistry.* 2021; 86(10): 1403–22. (in Russian)]. doi: 10.31857/S0320972521100018. EDN: XCYACK.
13. Yan Y., Li H., Yao H., Cheng X. Nanodelivery Systems Delivering Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Short Interfering RNA and Antisense Oligonucleotide for Cancer Treatment. *Front. Nanotechnol.* 2022; 4: 932976–93. doi: 10.3389/fnano.2022.932976.
14. Zi Y., Yang K., He J., Wu Z., Liu J., Zhang W. Strategies to enhance drug delivery to solid tumors by harnessing the EPR effects and alternative targeting mechanisms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022; 188: 114449. doi: 10.1016/j.addr.2022.114449.
15. Ding H., Tan P., Fu S., Tian X., Zhang H., Ma X., Gu Z., Luo K. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems. *J Control Release.* 2022; 348: 206–38. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.05.056.
16. Wang X., Zhang H., Chen X., Wu C., Ding K., Sun G., Luo Y., Xiang D. Overcoming tumor microenvironment obstacles: Current approaches for boosting nanodrug delivery. *Acta Biomater.* 2023; 166: 42–68. doi: 10.1016/j.actbio.2023.05.043.
17. Sharifi M., Cho W.C., Ansariesfahani A., Tarharoudi R., Malekisarvar H., Sari S., Bloukh S.H., Edis Z., Amin M., Gleghorn J.P., Hagen T.L.M.T., Falahati M. An Updated Review on EPR-Based Solid Tumor Targeting Nanocarriers for Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2022; 14(12): 2868. doi: 10.3390/cancers14122868.
18. Gholami A., Mohkam M., Soleimanian S., Sadraei M., Lauto A. Bacterial nanotechnology as a paradigm in targeted cancer therapeutic delivery and immunotherapy. *Microsyst Nanoeng.* 2024; 10: 113. doi: 10.1038/s41378-024-00743-z.
19. Dutta B., Barick K.C., Hassan P.A. Recent advances in active targeting of nanomaterials for anticancer drug delivery. *Adv Colloid Interface Sci.* 2021; 296: 102509. doi: 10.1016/j.cis.2021.102509.
20. Акентьева Н.П., Топунов А.Ф. Роль пептидов в тераностике онкологических заболеваний: монография. М., 2021. 172 с. [Akentieva N.P., Topunov A.F. The role of peptides in theranostics of oncological diseases. Moscow, 2021. 172 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-907366-48-0. EDN: HLNAQM.
21. Beach M.A., Nayanathara U., Gao Y., Zhang C., Xiong Y., Wang Y., Such G.K. Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. *Chem Rev.* 2024; 124(9): 5505–616. doi: 10.1021/acs.chemrev.3c00705.
22. Dilliard S.A., Cheng Q., Siegwart D.J. On the mechanism of tissue-specific mRNA delivery by selective organ targeting nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(52): e2109256118. doi: 10.1073/pnas.2109256118.
23. Liu C., Zhang L., Zhu W., Guo R., Sun H., Chen X., Deng N. Barriers and Strategies of Cationic Liposomes for Cancer Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020; 18: 751–64. doi: 10.1016/j.omtm.2020.07.015.
24. Zhang D., Wang G., Yu X., Wei T., Farbiak L., Johnson L.T., Taylor A.M., Xu J., Hong Y., Zhu H., Siegwart D.J. Enhancing CRISPR/Cas gene editing through modulating cellular mechanical properties for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 2022; 17(7): 777–87. doi: 10.1038/s41565-022-01122-3.

25. Rao L., Zhao S.K., Wen C., Tian R., Lin L., Cai B., Sun Y., Kang F., Yang Z., He L., Mu J., Meng Q.F., Yao G., Xie N., Chen X. Activating Macrophage-Mediated Cancer Immunotherapy by Genetically Edited Nanoparticles. *Adv Mater.* 2020; 32(47): e2004853. doi: 10.1002/adma.202004853.
26. Wang D., Dong H., Li M., Cao Y., Yang F., Zhang K., Dai W., Wang C., Zhang X. Erythrocyte-Cancer Hybrid Membrane Camouflaged Hollow Copper Sulfide Nanoparticles for Prolonged Circulation Life and Homotypic-Targeting Photothermal/Chemotherapy of Melanoma. *ACS Nano.* 2018; 12(6): 5241–52. doi: 10.1021/acsnano.7b08355.
27. Li S., Lu Z., Wu S., Chu T., Li B., Qi F., Zhao Y., Nie G. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nat Rev Cancer.* 2024; 24(1): 72–87. doi: 10.1038/s41568-023-00639-6.
28. Li X., Hu L., Tan C., Wang X., Ran Q., Chen L., Li Z. Platelet-promoting drug delivery efficiency for inhibition of tumor growth, metastasis, and recurrence. *Front Oncol.* 2022; 12: 983874. doi: 10.3389/fonc.2022.983874.
29. Huang H., Wang X., Gao Z., Bao H., Yuan X., Chen C., Xia D., Wang X. A Platelet-Powered Drug Delivery System for Enhancing Chemotherapy Efficacy for Liver Cancer Using the Trojan Horse Strategy. *Pharmaceutics.* 2024; 16(7): 905. doi: 10.3390/pharmaceutics16070905.
30. Tian J., Gao M., Zhu J., Xu H., Ji H., Xia D., Wang X. Platelets camouflaged nanovehicle improved bladder cancer immunotherapy by triggering pyroptosis. *Theranostics.* 2024; 14(17): 6692–707. doi: 10.7150/thno.99040.
31. Wang J., Zhu M., Nie G. Biomembrane-based nanostructures for cancer targeting and therapy: From synthetic liposomes to natural biomembranes and membrane-vesicles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021; 178: 113974. doi: 10.1016/j.addr.2021.113974.
32. Zocchi M.R., Tosetti F., Benelli R., Poggi A. Cancer Nanomedicine Special Issue Review Anticancer Drug Delivery with Nanoparticles: Extracellular Vesicles or Synthetic Nanobeads as Therapeutic Tools for Conventional Treatment or Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(7): 1886. doi: 10.3390/cancers12071886.
33. Yong T., Zhang X., Bie N., Zhang H., Zhang X., Li F., Hakeem A., Hu J., Gan L., Santos H.A., Yang X. Tumor exosome-based nanoparticles are efficient drug carriers for chemotherapy. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 3838. doi: 10.1038/s41467-019-11718-4.
34. Qu N., Song K., Ji Y., Liu M., Chen L., Lee R.J., Teng L. Albumin Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. *Int J Nanomedicine.* 2024; 19: 6945–80. doi: 10.2147/IJN.S467876.
35. Delfi M., Sartorius R., Ashrafzadeh M., Sharifi E., Zhang Y., de Berardinis P., Zarrabi A., Varma R.S., Tay F.R., Smith B.R., Makvandi P. Self-assembled peptide and protein nanostructures for anti-cancer therapy: Targeted delivery, stimuli-responsive devices and immunotherapy. *Nano Today.* 2021; 38: 101119. doi: 10.1016/j.nantod.2021.101119.
36. Hong F., Zhang F., Liu Y., Yan H. DNA Origami: Scaffolds for Creating Higher Order Structures. *Chem Rev.* 2017; 117(20): 12584–640. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00825.
37. Fan Q., Li Z., Yin J., Xie M., Cui M., Fan C., Wang L., Chao J. Inhalable pH-responsive DNA tetrahedron nanoplateform for boosting anti-tumor immune responses against metastatic lung cancer. *Biomaterials.* 2023; 301: 122283. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122283.
38. Zhang T., Tian T., Zhou R., Li S., Ma W., Zhang Y., Liu N., Shi S., Li Q., Xie X., Ge Y., Liu M., Zhang Q., Lin S., Cai X., Lin Y. Design, fabrication and applications of tetrahedral DNA nanostructure-based multifunctional complexes in drug delivery and biomedical treatment. *Nat Protoc.* 2020; 15(8): 2728–57. doi: 10.1038/s41596-020-0355-z.
39. Hheidari A., Mohammadi J., Ghodousi M., Mahmoodi M., Ebrahimi S., Pishbin E., Rahdar A. Metal-based nanoparticle in cancer treatment: lessons learned and challenges. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024; 12: 1436297. doi: 10.3389/fbioe.2024.1436297.
40. Гуляев Ю.В., Таранов И.В., Хомутов Г.Б., Кокиаров Ю.А. Магнитные наночастицы оксидов железа в медицинской радиоэлектронике. *Журнал радиоэлектроники.* 2023; 12. [Gulyaev Yu.V., Taranov I.V., Khomutov G.B., Koksharov Yu.A. Magnetic nanoparticles of iron oxides in medical radioelectronics. *Journal of Radio Electronics.* 2023; 12. (in Russian)]. doi: 10.30898/1684-1719.2023.12.6. EDN: EQVDUB.
41. Li Y., Zhang P., Tang W., McHugh K.J., Kershaw S.V., Jiao M., Huang X., Kalytchuk S., Perkinson C.F., Yue S., Qiao Y., Zhu L., Jing L., Gao M., Han B. Bright, Magnetic NIR-II Quantum Dot Probe for Sensitive Dual-Modality Imaging and Intensive Combination Therapy of Cancer. *ACS Nano.* 2022; 16(5): 8076–94. doi: 10.1021/acsnano.2c01153.
42. Li Y., Zhou J., Wang L., Xie Z. Endogenous Hydrogen Sulfide-Triggered MOF-Based Nanoenzyme for Synergic Cancer Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020; 12(27): 30213–20. doi: 10.1021/acsmi.0c08659.
43. Xiao W., Zhao L., Sun Y., Yang X., Fu Q. Stimuli-Responsive Nanoradiosensitizers for Enhanced Cancer Radiotherapy. *Small Methods.* 2024; 8(1): e2301131. doi: 10.1002/smt.202301131.
44. Bonvalot S., Rutkowski P.L., Thariat J., Carrere S., Ducassou S., Sunyach M.P., Agoston P., Hong A., Mervoyer A., Rastrelli M., Moreno V., Li R.K., Tiangco B., Herraes A.C., Gronchi A., Mangel L., Sy-Ortin T., Hohenberger P., de Baère T., Le Cesne A., Helfre S., Saada-Bouid E., Borkowski A., Anghel R., Co A., Gebhart M., Kantor G., Montero A., Loong H.H., Vergès R., Lapeire L., Dema S., Kacso G., Austen L., Moureau-Zabotto L., Servois V., Wardelmann E., Terrier P., Lazar A.J., Bovée J.V.M.G., Le Pêcheux C., Papai Z. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act. In. Sarc): amulticentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 8: 1148–59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30326-2.
45. Gong L., Zhang Y., Zhao J., Zhang Y., Tu K., Jiao L., Xu Q., Zhang M., Han S. All-In-One Biomimetic Nanoplateform Based on Hollow Polydopamine Nanoparticles for Synergistically Enhanced Radiotherapy of Colon Cancer. *Small.* 2022; 18(41): e2205198. doi: 10.1002/smll.202205198.
46. Feng L., Chen M., Li R., Zhou L., Wang C., Ye P., Hu X., Yang J., Sun Y., Zhu Z., Fang K., Chai K., Shi S., Dong C. Biodegradable oxygen-producing manganese-chelated metal organic frameworks for tumor-targeted synergistic chemo/photothermal/ photodynamic therapy. *Acta Biomater.* 2022; 138: 463–77. doi: 10.1016/j.actbio.2021.10.032.
47. van Keulen S., Hom M., White H., Rosenthal E.L., Baik F.M. The Evolution of Fluorescence-Guided Surgery. *Mol Imaging Biol.* 2023; 25(1): 36–45. doi: 10.1007/s11307-022-01772-8.
48. Mainini F., Eccles M.R. Lipid and Polymer-Based Nanoparticle siRNA Delivery Systems for Cancer Therapy. *Molecules.* 2020; 25(11): 2692. doi: 10.3390/molecules25112692.
49. Liu Y., Wen Y., Chen X., Zhu X., Yu Q., Gong Y., Yuan G., Liu J., Qin X. Inflammation-responsive functional Ru nanoparticles combining a tumor-associated macrophage repolarization strategy with phototherapy for colorectal cancer therapy. *J Mater Chem B.* 2019; 7(40): 6210–23. doi: 10.1039/c9tb01613a.
50. Sato K., Sato N., Xu B., Nakamura Y., Nagaya T., Choyke P.L., Hasegawa Y., Kobayashi H. Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy. *Sci Transl Med.* 2016; 8(352): 352ra110. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6843.
51. Liu T., Yao W., Sun W., Yuan Y., Liu C., Liu X., Wang X., Jiang H. Components, Formulations, Deliveries, and Combinations of Tumor Vaccines. *ACS Nano.* 2024; 18(29): 18801–33. doi: 10.1021/acsnano.4c05065.
52. Laureano R.S., Sprooten J., Vanmeerbeerk I., Borras D.M., Govaerts J., Naulaerts S., Berneman Z.N., Beuselink B., Bol K.F., Borst J., Coosemans A., Datsi A., Fučíková J., Kinget L., Neyns B., Schreibeit G., Smits E., Sorg R.V., Spisek R., Thielemans K., Tuytens S., de Vleeschouwer S., de Vries I.J.M., Xiao Y., Garg A.D. Trial watch: Dendritic cell (DC)-based immunotherapy for cancer. *Oncoimmunology.* 2022; 11(1): 2096363. doi: 10.1080/2162402X.2022.2096363.
53. Besse B., Felip E., Garcia Campelo R., Cobo M., Mascaux C., Madroszyk A., Cappuzzo F., Hilgers W., Romano G., Denis F., Viteri S., Debieve D., Galetta D., Baldini E., Razaq M., Robinet G., Maio M., Delmonte A., Roch B., Masson P., Schuette W., Zer A., Remon J., Costantini D., Vasseur B., Dziadziuszko R., Giaccone G. ATALANTE-1 study group. Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus chemotherapy in HLA-A2-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer with resistance to immunotherapy: ATALANTE-1. *Ann Oncol.* 2023; 34(10): 920–33. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.006.
54. Ding Z., Li Q., Zhang R., Xie L., Shu Y., Gao S., Wang P., Su X., Qin Y., Wang J., Fang J., Zhu Z., Xia X., Wei G., Wang H., Qian H., Guo X., Gao Z., Wang Y., Wei Y., Xu Q., Xu H., Yang L. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 26. doi: 10.1038/s41392-020-00448-5.
55. Sun H., Zhang Y., Wang G., Yang W., Xu Y. mRNA-Based Therapeutics in Cancer Treatment. *Pharmaceutics.* 2023; 15(2): 622. doi: 10.3390/pharmaceutics15020622.
56. Старостина Е.В., Низоленко Л.Ф., Карпенко Л.И., Ильичев А.А. Противораковые мРНК-вакцины на основе неоантигенов. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(6): 149–58. [Starostina E.V., Nizolenko L.F., Karpenko L.I., Ilyichev A.A. Antitumor mRNA vaccines based on neoantigens. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(6): 149–58. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-149-158. EDN: YKGUBZ.
57. Aikins M.E., Xu C., Moon J.J. Engineered Nanoparticles for Cancer Vaccination and Immunotherapy. *Acc Chem Res.* 2020; 53(10): 2094–2105. doi: 10.1021/acs.accounts.0c00456.
58. Palmer C.D., Rappaport A.R., Davis M.J., Hart M.G., Scallan C.D., Hong S.J., Gitlin L., Kraemer L.D., Kounlavouris S., Yang A., Smith L., Schenk D., Skoberne M., Taqechel K., Marrali M., Jaroslavsky J.R., Ngeen C.N., Maloney E., Zhou R., Navarro-Gomez D., Greene A.C., Grotenbreg G., Greer R., Blair W., Cao M.D., Chan S., Bae K., Spira A.I., Roychowdhury S., Carbone D.P., Henick B.S., Drake C.G., Solomon B.J., Ahn D.H., Mahipal A., Maron S.B., Johnson B., Rousseau R., Yelensky R., Liao C.Y., Catenacci D.V.T., Allen A., Ferguson A.R., Jooss K. Individualized, heterologous chimpanzee adenovirus and self-amplifying mRNA

neoantigen vaccine for advanced metastatic solid tumors: phase 1 trial interim results. *Nat Med.* 2022; 28(8): 1619–29. doi: 10.1038/s41591-022-01937-6.

59. Li H., Peng K., Yang K., Ma W., Qi S., Yu X., He J., Lin X., Yu G. Circular RNA cancer vaccines drive immunity in hard-to-treat malignancies. *Theranostics.* 2022; 12(14): 6422–36. doi: 10.7150/thno.77350.

60. Tockary T.A., Abbasi S., Matsui-Masai M., Hayashi A., Yoshinaga N., Boonstra E., Wang Z., Fukushima S., Kataoka K., Uchida S. Comb-structured mRNA vaccine tethered with short double-stranded RNA adjuvants maximizes cellular immunity for cancer treatment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120(29): e2214320120. doi: 10.1073/pnas.2214320120.

61. Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Lihm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zeboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derhovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Luksza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman L., Merghoub T., Wolchok J.D., Sa-

hin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023; 618(7963): 144–50. doi: 10.1038/s41586-023-06063-y.

62. Weber J.S., Carlino M.S., Khattak A., Meniawy T., Ansstas G., Taylor M.H., Kim K.B., McKean M., Long G.V., Sullivan R.J., Faries M., Tran T.T., Cowey C.L., Pecora A., Shaheen M., Segar J., Medina T., Atkinson V., Gibney G.T., Luke J.J., Thomas S., Buchbinder E.I., Healy J.A., Huang M., Morrissey M., Feldman I., Sehgal V., Robert-Tissot C., Hou P., Zhu L., Brown M., Aanur P., Meehan R.S., Zaks T. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet.* 2024; 403(10427): 632–44. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00268-7.

Поступила/Received 05.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 16.06.2025

Принята к публикации/Accepted 01.11.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольховский Игорь Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; директор, Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; доцент кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 6043-6126. ORCID: 0000-0003-2311-2219.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, главный врач, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Столяр Марина Александровна, лаборант, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 1258-1072. ORCID: 0000-0002-8037-9844.

Li Suping, Лаборатория Китайской академии наук по изучению биомедицинских эффектов наноматериалов и нанобезопасности, Наноцентр передового опыта Китайской академии наук Национального центра нанонауки и технологий (г. Пекин, Китай). ORCID: 0000-0002-0294-8861.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ольховский Игорь Алексеевич: концепция и дизайн, анализ литературы, сбор данных, написание текста статьи.

Зуков Руслан Александрович: анализ литературы по теме обзора.

Столяр Марина Александровна: написание и редактирование статьи.

Li Suping: разработка концепции научной работы, анализ публикаций, написание текста статьи.

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

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-15-00094, <https://rscf.ru/project/25-15-00094/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Igor A. Olkhovskiy, MD, PhD, Senior Researcher, Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Director, Krasnoyarsk branch of the National Medical Research Center for Hematology; Assistant Professor, Department of Cardiology, Functional and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2311-2219.

Ruslan A. Zukov, MD, DSc, Chief Physician, A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a PO Course, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Marina A. Stolyar, Laboratory Assistant, Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8037-9844.

Suping Li, CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center of Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology (Beijing, China). ORCID: 0000-0002-0294-8861

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor A. Olkhovskiy: conception and design, analysis of the literature, writing of the manuscript, data collection.

Ruslan A. Zukov: analysis of the literature on the topic of the review.

Marina A. Stolyar: writing of the manuscript, editing.

Suping Li: study conception, analysis of the literature, writing 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 research was funded by the Russian Science Foundation No. 25-15-00094, <https://rscf.ru/project/25-15-00094/>.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ходакова Д.В., Гончарова А.С., Галина А.В., Гурова С.В., Головинов И.В., Шульга А.А., Камлык Д.В. Трополон и его производные: структура, синтез, применение в медицине (обзор). Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 163–170. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-163-170
For citation: Khodakova D.V., Goncharova A.S., Galina A.V., Gurova S.V., Golovinov I.V., Shulga A.A., Kamlyk D.V. Tropolone and its derivatives: structure, synthesis, application in medicine (review). Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 163–170. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-163-170

TROPOLONE AND ITS DERIVATIVES: STRUCTURE, SYNTHESIS, APPLICATION IN MEDICINE (REVIEW)

D.V. Khodakova, A.S. Goncharova, A.V. Galina, S.V. Gurova, I.V. Golovinov,
A.A. Shulga, D.V. Kamlyk

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia
63, 14th Line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

Introduction. Tropolones and their derivatives are members of a family of natural products containing a tropolonoid motif, a unique cyclohepta-2,4,6-trienone fragment, which constitutes a seven-membered non-benzenoid aromatic ring. Following the advent of organic chemistry, a substantial number of novel tropolone derivatives have been synthesized and identified. In the past decade, the number of publications employing these substances has exceeded 350. **The objective of the present review** was to provide a concise summary of the extant published data concerning the structural characteristics, methods of synthesis, and applications in various medical disciplines of tropolone series compounds. **Material and Methods.** A comprehensive literature search was conducted using the PubMed, eLibrary, and Google Scholar databases. The search was conducted using the keywords “tropolone,” “chemical structure of tropolones,” “synthesis of tropolones,” and “biological activity of tropolones”. Of the 535 literature sources that were selected for study, 39 publications were analyzed in detail. The review includes studies from 1936 to 2024. **Results.** The structural characterization of tropolones, the chemical synthesis of tropolones through diverse methodologies involving six- and seven-membered carbon rings, and the cyclization and cycloaddition reactions, are addressed. Additionally, the preparation of new compounds through the condensation of tropolone with other functional groups is discussed. A review of contemporary studies conducted on tumor cell cultures, various types of bacteria, and laboratory animals reveals that tropolone series compounds exhibit a broad spectrum of biological effects. This renders them promising lead molecules for the development of various drugs. The primary mechanism of tropolones involves the coordination of cations at the active centers of metalloenzymes. The authors of the extant works propose various pathways and targets of their action. **Conclusion.** Tropolones exhibit a broad spectrum of biological activity, encompassing antiviral, antimicrobial, and antitumor properties. The study of the structure-activity relationship, coupled with the accumulation of information on the chemical and physical properties of the obtained substances, has led to the development of more effective methods of synthesis and the production of tropolone series compounds with improved efficiency and selectivity. This efficacy has been confirmed in both *in vitro* and *in vivo* studies. However, the precise mechanism(s) through which tropolones exert their biological effects remain to be elucidated. Consequently, further research in this area is imperative to elucidate the precise mechanisms of tropolones.

Key words: tropolones, chemical structure of tropolones, synthesis of tropolones, biological activity of tropolones, tumor cell culture, *in vivo* models.

ТРОПОЛОН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ: СТРУКТУРА, СИНТЕЗ, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

Д.В. Ходакова, А.С. Гончарова, А.В. Галина, С.В. Гурова, И.В. Головинов,
А.А. Шульга, Д.В. Камлык

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63

Аннотация

Актуальность. Трополон и его производные принадлежат к семейству природных продуктов, содержащих тропоноидный мотив (уникальный циклогепта-2,4,6-триеноновый фрагмент), который представляет собой семичленное небензоидное ароматическое кольцо. С развитием органической химии было открыто и синтезировано большое количество новых соединений тропонового ряда. За последние 10 лет было опубликовано свыше 350 исследований, в которых использовались данные вещества. **Цель исследования** – обобщение опубликованных данных о структуре, методах синтеза и применении в разных областях медицины соединений тропонового ряда. **Материал и методы.** Проведен поиск литературы с использованием баз данных PubMed, eLibrary и Google Scholar по ключевым словам «tropolones», «chemical structure of tropolones», «synthesis of tropolones», «biological activity of tropolones». Из отобранных для изучения 535 источников литературы подробно было проанализировано 39 публикаций. В представленном обзоре рассматриваются результаты исследований за период с 1936 по 2024 г. **Результаты.** Рассматриваются структура широко распространенных тропонов и вопрос о химическом синтезе тропонов различными методами из шести- и семичленных углеродных колец посредством реакций циклизации и циклоприсоединения, а также получение новых соединений при помощи конденсации трополона с другими функциональными группами. Результаты современных исследований, выполненных на культурах опухолевых клеток, различных видах бактерий и лабораторных животных, демонстрируют, что представители соединений тропонового ряда обладают широким спектром биологических эффектов, что делает их перспективными ведущими молекулами для разработки различных лекарственных средств. Трополон проявляет свои свойства преимущественно посредством координации катионов в активных центрах металлоферментов. Авторы в своих работах предлагают различные пути и мишени их действия. **Заключение.** Трополон обладает широким спектром биологической активности, включая противовирусную, противомикробную и противоопухолевую. Исследование зависимости «структура – активность» и накопление информации о химико-физических свойствах полученных веществ привели к разработке более эффективных методов синтеза и получению соединений тропонового ряда с улучшенной эффективностью и селективностью, что подтверждается в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако точные механизм(ы) действия тропонов остаются неизвестными, поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: трополон, химическая структура тропонов, синтез тропонов, биологическая активность, опухолевая культура клеток, модели *in vivo*.

Introduction

Tropolone and its derivatives are classified as alkaloids, defined as nitrogen-containing organic compounds of natural origin that can exhibit diverse chemical formulas and structures, physiological activities, and properties. The study of these compounds has made a significant contribution to the development of both theoretical organic chemistry and medical practice. Despite the wealth of knowledge amassed through previous research, the field continues to garner significant interest from the scientific community [1].

Tropolones contain a distinctive cyclohepta-2,4,6-trienone fragment in their structure, which consists of a seven-membered non-benzenoid aromatic ring and various side groups. The nomenclature of this group of substances was first introduced in 1945 by the Indian chemist M.D.S. Dewar [2]. His seminal research, which involved the chemical characterization

of tropolone, made a substantial contribution to the advancement of the theoretical underpinnings of aromaticity in organic chemistry. This research also led to sustained interest among scientists in the study of biosynthetic pathways [3].

Tropolone-based structures have been identified in more than 200 natural compounds, ranging from simple tropolone derivatives to complex polycyclic systems such as pycnidione and pyrerubrin A. These structures are primarily synthesized by plants and fungi, and they play an antibacterial defense role in these organisms [4]. Extensive research has revealed that tropolones possess a multitude of biological activities, including antiviral, antioxidant, anti-inflammatory, insecticidal, and antitumor properties, thus sustaining their scientific interest [1, 5].

This review delineates the chemical structure, synthesis, and biological activity of tropolone

compounds, while concurrently presenting the latest advances in their use in oncology.

Results

The chemical nature of tropolones

Structure of the tropolone molecule

Tropolone (2-hydroxytropolone, 2-oxy-cycloheptatrien-2,4,6-one-1) is an aromatic compound of the non-benzenoid type. It consists of a simple structure consisting of a seven-membered carbon ring in which the pi electrons are delocalized (Fig. 1). The distance between the carbon atoms is 1.39 Å (comparable to that of benzene). The bond lengths between the atoms are 0.14 nm (C–C), 0.125 nm (C=O), and 0.134 nm (C–O), indicating the molecule's asymmetry. The gross formula (molecular formula) of the substance is $C_7H_6O_2$. A ketone group is attached to the first carbon atom, and a hydroxyl group is attached to the second. This configuration endows the compound with amphoteric properties. The compound exhibits the ability to accept a proton from acids and to form anions in the presence of alkali. It has been observed to form complex compounds with salts of divalent and trivalent metals [3].

Chemical structure of the well-known representatives of tropolones

One of the earliest identified tropolones was β -thujaplicin, also known as hinoktiol, which was isolated in 1936 by the Japanese chemist T. Nozoe from the wood of the Formosan cypress ($C_{10}H_{12}O_2$) [6]. Subsequent studies revealed the presence of this compound in other species of trees belonging to the cypress family. From a chemical perspective, it is classified as 2-hydroxy-4-isopropylcyclohepta-2,4,6-trien-1-one, a monoterpene that possesses notable aromatic characteristics (Fig. 1). Two additional isomers of thujaplicin, α -thujaplicin and γ -thujaplicin, exist, distinguished by the positioning of the isopropyl group relative to the two oxygen atoms surrounding the aromatic ring [7].

Another notable and extensively studied tropolone is colchicine ($C_{22}H_{25}NO_6$ – 5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxobenzene α -heptalen-7-yl). Its initial isolation was conducted in 1820 by the renowned French chemists P.S. Pelletier and J.B. Caventou, who extracted it from the plant *Colchicum autumnale* (autumn crocus) [8]. Subsequently, in 1959, colchicine was synthesized by the pioneering Swiss organic chemist A. Eschenmoser [9]. Colchicine comprises three hexameric rings: an aromatic ring A, an aminated cycloheptadiene ring B, and a tropolone ring C. The latter is capable of binding to the tubulin molecule and inhibiting its ability to polymerize, that is, to form microtubules, which in turn leads to the cessation of cell division [3]. The anti-inflammatory effect of this substance is associated with this mechanism. The anti-inflammatory effect of colchicine is associated with the disruption of neutrophil microtubules, which hinders their migration, a process

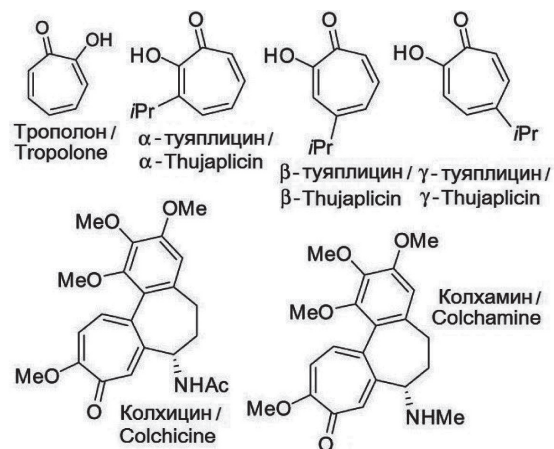


Fig. 1. Structural formula of tropolone and its derivatives.

Note: created by the authors

Рис. 1. Структурная формула трополона и его производных.

Примечание: рисунок выполнен авторами

that is subject to chemotaxis. Consequently, colchicine impedes the migration of neutrophils to the lesion, thereby preventing the progression of inflammation. Beyond its anti-inflammatory properties, colchicine has also been observed to influence protein metabolism, the synthesis of membrane lipids, and the transport of amino acids through the cell membrane. Its therapeutic applications are evident in the domains of rheumatology, cardiology, dermatology, and neurology. However, the presence of serious side effects limits the range of its clinical application [9].

The alkaloid colchamine ($C_{21}H_{25}NO_5$), which was first isolated in the USSR in 1952 by V.V. Kiselev, G.P. Menshikov and A.A. Beer from the bulbs of the magnificent crocus (*Colchicum speciosum*), is less toxic. A structural analysis reveals that colchamine contains three hexameric rings, similar to colchicine. However, it lacks an acetamide group ($NH-COCH_3$) and instead possesses an aminomethyl group ($NH-CH_3$). Both tropolones are characterized as finely crystalline powders of white or white-yellowish color and possess analogous pharmacological properties [10].

Methods of obtaining tropolones

As previously mentioned, tropolones are isolated from various plants and fungi. However, the limited availability of natural sources and the challenges associated with utilizing these compounds in their original, pure form have led to the development of methods for synthesizing tropolones and their analogues with enhanced efficiency and selectivity. These methods are designed to exhibit properties that are novel within this series [11].

The synthesis of tropolones and their derivatives can be achieved through biosynthesis. For instance, colchicine and its related alkaloids are formed by the method proposed by A.R. Battersby. These compounds are obtained from L-tyrosine and L-phenylalanine

by a series of oxidation and rearrangement reactions mediated by CYP450 [12]. However, chemical synthesis of tropolones is more prevalent and can be carried out from commercially available six- and seven-membered carbon rings, as well as other compounds, by various cyclization and cycloaddition reactions [13]. For instance, J.W. Cook has proposed a method for the synthesis of halogenated derivatives of tropone and tropolone. The reaction utilizes cycloheptanones, cycloheptenones, and cycloheptadienones as substrates. These compounds undergo halogenation (most often with bromine) followed by elimination [14]. In 1950, W.V.E. Doering and L.H. Knox reported a novel method for the preparation of tropolones and its derivatives by oxidation of cyclohepta-1,3,5-triene and various substituted cycloheptatrienes in the presence of potassium permanganate. However, the method was characterized by a low yield of the desired product, ranging from 4 % to 6 % [15]. Subsequent studies revealed that the oxidation of cycloheptatrienes with singlet oxygen results in the formation of isomeric endoperoxides, which undergo reduction to tropolones during the subsequent stage of the synthesis in the presence of thiourea [16]. In 2012, C. Meck et al. developed a method for synthesizing various types of polysubstituted α -hydroxytropolones (α -HT, compounds with two hydroxyl groups adjacent to the central ketone) [17, 18]. This method is based on the reaction of oxidopyrylium dipolar cycloaddition between an alkyne and a triflate salt, followed by ring opening, aromatization, and demethylation in the presence of boron trichloride.

D.V. Schiavone et al. (2022) described the synthesis of polyoxygenated tropolones, namely 3,7-dimethoxy (dMT) and 3,7-dihydroxytropolones (dHT). The initial step involves the cycloaddition reaction of iodalkynes and the oxidopyryl ylide dimer, yielding cycloadducts. Subsequent to the solvolysis of methanol in the presence of 4-dimethylaminopyridine, intermediate products are formed, which, subsequent to a ring-opening reaction mediated by boron trichloride, yield dMT. Subsequent heating of the compounds in the presence of hydrogen bromide in acetic acid as catalysts leads to the formation of dHT. Utilizing a similar approach, the authors successfully obtained novel 3-hydroxy-7-methoxytropolones by substituting methanol with benzyl alcohol during solvolysis [11].

E.A. Gusakov et al. (2024) have thoroughly delineated the interaction of 4-chloro-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridine and 4,6-di-tert-butyl-3-nitro-1,2-benzoquinone. In the presence of an acid, a reaction occurs between the two compounds, resulting in the expansion of the o-quinone ring to form 1,3-tropolone and bis-1,3-tropolones [19].

The employment of diverse methodologies, encompassing the modification of side chains or the condensation of tropolone with other functional groups, has culminated in the identification of numerous novel compounds exhibiting a variety of

characteristics. The investigation of the structure-activity relationship, coupled with the accumulation of information concerning the chemical and physical properties of the obtained substances, has resulted in the development of more effective synthesis methods and the production of tropolone series compounds with enhanced efficiency and selectivity, thereby increasing their value for various drug development studies [11].

Biological activity of tropolones and their use in medicine

Antiviral activity

One potential medical application of tropolone compounds is the treatment of infectious diseases caused by various viruses.

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a complex disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV). The high morbidity and mortality rates, compounded by the absence of effective prevention methods, underscore the grave public health threat posed by AIDS. The limited efficacy of existing anti-retroviral drugs for AIDS therapy is a matter of significant concern, as it is compounded by the rapid emergence of drug-resistant HIV strains [20]. Consequently, there is an urgent need to explore new therapeutic options, and tropolones are considered a promising class of molecules for the treatment of this disease. Tropolones have been shown to target ribonuclease H (RNase H), a Mg^{2+} -dependent enzyme that plays a pivotal role in the viral life cycle, responsible for the degradation of RNA from the RNA-DNA intermediate during replication. The ability of tropolones to bind metals leads to the chelation of the cations at the active center of RNase H, resulting in the loss of its enzymatic activity [21].

Hepatitis B virus (HBV) is carried hematogenously directly to the liver and multiplies in hepatocytes, causing liver damage and intoxication of the body (with or without jaundice (20-30 % of cases). In severe cases, it can lead to cirrhosis and liver cancer (hepatocellular carcinoma), from which, according to statistics, approximately 1.1 million people died in 2022 [22]. Like HIV, HBV has its own RNase H, which is also necessary for it to degrade viral RNA to facilitate the formation of double-stranded DNA, which can be inhibited by various tropolone compounds. In the work of M.E. Woodson et al. (2023), 36 structurally diverse tropolones from 6 subclasses (α -HT, sulfur-based α -HT, amide-attached α -hydroxytropolones (amide α -HT), 3,7-methoxyhydroxytropolones (MHT), dMT, dHT) on HepDES19, a HepG2-derived cell line that carries a stably transfected HBV genome. 22 tested compounds inhibited HBV replication with EC50 values < 5 μ M. The most effective were α -HT and amide α -HT [23].

D.V. Schiavone et al. (2022) also evaluated the synthesized tropolones mentioned above for their antiviral activity on the HepDES19 culture. 3-hydroxy-

7-methoxytropolones showed the most effective effect ($EC_{50} < 5 \mu M$) compared to other compounds. In addition, the authors studied the suppression of the replication of the herpes simplex virus-1 (HSV-1) [13], which causes a disease in approximately two out of three people worldwide that cannot be completely cured [24]. According to the results of the work, among the synthesized tropolones, substances containing biphenyl ketone in their structure had significant activity [11]. In this case, two magnesium-dependent enzymes can serve as a target for tropolones: UL12 and UL15. The first is alkaline nuclease, which repairs genomic breaks and creates suitable DNA forms for encapsidation [25]. The second is thought to be responsible for cleavage and packaging of the viral genome into pre-assembled capsids [26].

Antimicrobial activity

Due to their potent biological activity and the gradual development of bacterial resistance, tropolones and their derivatives possess considerable promise for biomedical applications. In a study by F. Cao et al. (2018), the antibacterial activity of 18 tropolones, 26 tropones, and 48 α -HT at three concentrations (5.8, 20.4, and 71.4 μM) was investigated for four clinically significant bacterial species for humans: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*. None of the compounds were found to inhibit the growth of *Pseudomonas aeruginosa*, and the studied substances demonstrated the most effective activity against *S. aureus*, with four tropolones, nine tropones, and six α -HT exhibiting minimum inhibitory concentration (MIC) values of 80 % (MIC₈₀) of less than 20 μM [27]. One of the potential targets for tropolones in bacterial cells is CapF, a bifunctional metalloenzyme of *S. aureus*. CapF is required for the biosynthesis of capsular polysaccharide, the mucous layer that covers the bacterial surface, and functions in the presence of Zn^{2+} [28].

The data from the study of F. Cao et al. [27] are of great importance for medicine, since there is a problem of microorganism resistance to antibiotics, including tetracyclines – antimicrobial drugs used to treat infections caused by *S. aureus*. This fact, as well as the toxicity of tetracyclines, has limited their use in the clinic.

A study by C.Y. Le (2023) evaluated the antimicrobial efficacy of β -thujaplicin against several strains of *S. aureus* in comparison with various antibiotics used. Although tropolone demonstrated antibacterial activity on the studied strains, both sensitive and resistant to tetracycline, its MIC₈₀ were higher than those of commercial drugs. From this we can conclude that β -thujaplicin can be used in combination with other antibiotics for more successful treatment of *S. aureus* infection, which was confirmed at the next stage of the work. With the combined effect of tropolone with tetracycline antibiotics, a synergistic interaction of

the substances was observed, and the corresponding MIC₈₀ values were several times lower than in the absence of β -thujaplicin. At the same time, the intracellular concentration of tetracycline increased by approximately 30 %. This effect may be due to the inhibition of the internal efflux pump of bacteria by tropolone, for example, Tet38, which is responsible for the removal of active and dangerous substances from the cell [29].

As described above, the biological effects of tropolone compounds are usually mediated by coordination of cations at the active sites of metalloenzymes, but the exact mechanism(s) of inhibition are unknown.

Prospects for the use of tropolones in oncology

Cancer is a multifactorial disease characterized by uncontrolled cell growth and has more than 200 different types. Despite the enormous progress in cancer treatment, it remains the second leading cause of death in the world after cardiovascular diseases [30]. The problem in cancer treatment is the ineffectiveness of chemotherapy, the acquisition of multiple drug resistance and the occurrence of relapses. Therefore, for many researchers and oncologists around the world, the task of finding promising candidates with antitumor efficacy is relevant [31].

One of the many biological activities of tropolones is antitumor. Colchicine has not found its application in the treatment of oncological diseases due to its high toxicity. Colchamine is used locally in ointments for skin cancer, and in combination with sarcosylin – internally for esophageal and gastric cancer [32]. However, side effects of known antitumor alkaloids remain, including damage to the peripheral nervous system, alopecia, tachycardia, arterial hypotension, hepatotoxicity, and others. Therefore, there is an active search, synthesis, and research of new derivatives of the tropolone series as potential antitumor agents.

In progress S.L. Haney et al. (2024) studied the α -substituted tropolone MO-OH-Nap in five human osteosarcoma cell lines (CAL-72, HOS, 143B, SaOS-2, MG-63). Results 72-hour incubation with the tested tropolone demonstrated a dose-dependent effect on all cell lines studied, with SaOS-2 proving to be the least sensitive to therapy ($IC_{50} = 5.93 \mu M$), and HOS was the most sensitive ($IC_{50} = 0.67 \mu M$). The authors believe that MO-OH-Nap induces activation of the unfolded protein response (UPR) pathway, followed by induction of caspase-dependent cell death [33]. In another study, Y.F. Chiang et al. (2024) evaluated the anticancer effect of hinokitiol at different concentrations (0, 1, 10, 50, 75 and 100 μM) and times (24, 48 and 72 h) on three breast cancer cell lines: MCF-7, T47D and MDA-MB-231. The results showed time- and dose-dependent suppression of tumor cell viability. When studying the potential mechanisms of the antiproliferative action of tropolone, scientists found that exposure to hinokitiol increased the expression of p53 and PARP proteins, which led to increased

apoptosis in breast cancer cells [34]. M. Haas et al. (2022) studied the effect of β -thujaplicin on squamous cell carcinoma of the head and neck. The study was conducted on CAL27 and FADU cell lines with increasing doses of tropolone (from 2.5 to 40 μ M). β -thujaplicin decreased cell viability in a dose-dependent manner (3IC₅₀ values were 15.1 μ M for CAL27 and 8.5 μ M for FADU), and suppressed tumor cell migration in both lines. When studying the effect on cell proliferation, it was found that tropolone led to cell cycle arrest in the S-phase at concentrations of 5 and 10 μ M [35]. According to the results of other studies, β -thujaplicin is able to suppress homologous recombination and DNA methylation that occur during the S-phase, as well as cause DNA fragmentation, which ultimately leads to apoptosis [36].

The *in vitro* data obtained suggest that tropolones are promising candidates for further testing *in vivo* models as antitumor agents. This is confirmed in the work of E.F. Komarova et al. (2023), which was aimed at studying the possible mechanisms of the antitumor action of tropolones by assessing the expression level of immunohistochemical tumor markers. During the study, subcutaneous PDX models (Patient-Derived Xenograft) of human squamous cell lung cancer were orally administered 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone. After 36 days from the start of the substance administration, the animals were euthanized, tumor tissue was isolated and the expression level of Ki67, Bcl2, b-catenin, connexin 32, connexin 43 and P53 was assessed. Analysis of the protein expression level showed a dose-dependent antitumor activity of the studied substance: with an increase in the dose of tropolone, the expression of Ki67, b-catenin, Bcl2 decreased and connexin 43, P53 increased. The data obtained indicate that a possible mechanism of the antitumor action of the studied tropolone is a decrease in the proliferative activity of tumor cells and activation of apoptosis [37]. In another

study by Y.J. Ni et al. (2022), the effectiveness of hinokitiol treatment in monotherapy and in combination with 5-fluorouracil was assessed on subcutaneous mouse models of melanoma (B16F10) and colon cancer (CT26). The results of the study showed a more successful suppression of tumor growth when using a combination of drugs. This suggests that hinokitiol can increase the effectiveness of 5-fluorouracil, reducing drug resistance to the latter. According to the authors of this work, tropolone inhibits the AKT/mTOR signaling pathway, which leads to a decrease in the expression of the ATP-dependent transporter protein P-glycoprotein, which plays a key role in the resistance of tumor cells to chemotherapy [38].

In an *in vivo* antitumor activity study of 32 candidates (2024), one diterpenoid tropolone showed excellent selectivity against Hep3B, H460, MCF7, and PC3 cells. In a Hep3B xenograft model in Danio rerio, the compound demonstrated significant reduction in tumor growth. In addition, fluorescence microscopy analysis demonstrated proapoptotic and migration inhibitory effects of tropolone [39].

Conclusion

Tropolone and its derivatives are of considerable interest. This class of non-benzene aromatic compounds includes a large number of substances. The most famous representatives are β -thujaplicin, colchicine and colchamine. The isolation of these and other tropolones from various natural sources has significant limitations. Therefore, various synthesis methods have been developed, which are also aimed at obtaining compounds with new properties.

The wide range of biological activity of tropolones includes antiviral, antimicrobial and antitumor, which has been proven in both *in vitro* and *in vivo* studies. This indicates the feasibility of further investigation and development as promising molecules for drug creation.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pinjari R.R., Siddiqui A., Ahmed N.A. Concepts of alkaloids from natural sources. Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publishing, 2024: 146.
2. Dewar M.J.S. Structure of stipitatic acid. Nature. 1945; 155(3924): 50–51. doi: 10.1038/155050b0.
3. Ahluwalia V.K., Aggarwal R. Tropones and tropolones. 2023. 195–98. (Alicyclic Chemistry. 2th ed. Cham: Springer). doi: 10.1007/978-3-031-36068-8_13.
4. Pal D., Lal P. Tropolones and Thailandepsin B as lead-like natural compounds in the development of potent and selective histone deacetylase inhibitors. Current Drug Targets. 2023; 24(9): 698–717. doi: 10.2174/1389450124666230707144251.
5. Кит О.И., Жукова Г.В., Толкачев О.Н., Сидельников Н.И., Фадеев Н.Б., Лукбанова Е.А., Шихлырова А.И. Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных исследований). Вопросы онкологии. 2022; 68(5): 527–38. [Kit O.I., Zhukova G.V., Tolkahev O.N., Sidelnikov N.I., Fadeev N.B., Lukbanova E.A., Shikhlyarova A.I. Antitumor factors of natural origin and some approaches to the development of effective regimens of phytotherapy in oncology (literature review including the findings of authors' own research). Problems in Oncology. 2022; 68(5): 527–38. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538. EDN: BTTJTN.

6. Nozoe T. Über die farbstoffe im holzteile des "hinokl"-baumes. i. hinokitin und hinokitiol (Vorläufige Mitteilung). Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1936; 11(3): 295–98. doi: 10.1246/bcsj.11.295.
7. Hongjie L.I.A.N.G., Siyu L.I. Research overview of secondary metabolite hinokitiol from plant. Chinese Journal of Pesticide Science. 2023; 25(4): 779–87. doi: 10.16801/j.issn.1008-7303.2023.0045.
8. Sardana K., Sinha S., Sachdeva S. Colchicine in dermatology: Rediscovering an old drug with novel uses. Indian Dermatol Online J. 2020; 11(5): 693–700. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_475_20.
9. Mitev V. Colchicine-the divine medicine against COVID-19. J Pers Med. 2024; 14(7): 756. doi: 10.3390/jpm14070756.
10. Халецкий А.М. Фармацевтическая химия. Л., Медицина. 1966. 763 с. [Khaletskiy A.M. Pharmaceutical chemistry. Leningrad., 1966: 763 p. (in Russian)].
11. Schiavone D.V., Kapkayeva D.M., Li Q., Woodson M.E., Gazquez Casals A., Morrison L.A. Tavis J.E., Murelli R.P. Synthesis of polyoxy-generated tropolones and their antiviral activity against hepatitis B virus and herpes simplex virus-1. Chemistry. 2022; 28(10): e202104112. doi: 10.1002/chem.202104112.
12. Liu N., Song W., Schienebeck C.M., Zhang M., Tang W. Synthesis of naturally occurring tropones and tropolones. Tetrahedron. 2014; 70(49): 9281–305. doi: 10.1016/j.tet.2014.07.065.
13. Guo H., Roman D., Beemelmans C. Tropolone natural products. Natural Product Reports. 2019; 36(8): 1137–55. doi: 10.1039/c8np00078f.

14. Cook J.W., Dickson G.T., Jack J., Loudon J.D., McKeown J., MacMillan J., Williamson W.F. 30. Colchicine and related compounds. Part IX. Journal of the Chemical Society (Resumed). 1950; 139–47. doi: 10.1039/jr950000139.
15. Doering W.V.E., Knox L.H. Synthesis of tropolone. Journal of the American Chemical Society. 1950; 72(5): 2305–306. doi: 10.1021/ja01161a533.
16. Coşkun A., Güney M., Daştan A., Balci M. Oxidation of some alkoxy-cycloheptatriene derivatives: unusual formation of furan and furanoids from cycloheptatrienes. Tetrahedron. 2007; 63(23): 4944–50. doi: 10.1016/j.tet.2007.03.145.
17. Meck C., Mohd N., Murelli R.P. An oxidopyrylium cyclization/ring-opening route to polysubstituted α -hydroxytropolones. Organic Letters. 2012; 14(23): 5988–91. doi: 10.1021/ol302892g.
18. Pradhan P., Das I., Debnath S., Parveen S., Das T. Synthesis of substituted tropones and advancement for the construction of structurally significant skeletons. Chemistry Select. 2022; 7(23): e202200440. doi: 10.1002/slct.202200440.
19. Gusakov E.A., Sayapin Y.A., Vetrova E.V., Lukbanova E.A., Alilueva E.V., Kolodina A.A., Tkachev V.V., Tupaeva I.O., Lisovin A.V., Steglenko D.V., Krasnikova T.A., Nikogosov M.V., Goncharova A.S., Metelitsa A.V., Aldoshin S.M., Minkin V.I. Synthesis, molecular structure and biological activity of novel bis-1, 3-tropolones based on 4-chloro-2, 7-dimethyl-1, 8-naphthyridine. Mendeleev Communications. 2024; 34(3): 357–61. doi: 10.1016/j.mencom.2024.04.015.
20. Mark M. The international problem of HIV/AIDS in the modern world: a comprehensive review of political, economic, and social impacts. Res Output J Public Health Med. 2024; 42: 47–52. doi: 10.59298/ROJPHM/2024/414752.
21. Wei F., da Silva-Junior E.F., Liu X., Zhan P. HIV-1 and HBV RNase H as metal-chelating inhibitors: discovery and medicinal chemistry strategies. 2021. P. 585–602. (Shamim I., Ahmad, Ed. Human Viruses: Diseases, Treatments and Vaccines; Wollaton, Nottingham. Springer. 2021. 745 p. doi: 10.1007/978-3-030-71165-8. ISBN: 978-3-030-71164-1.
22. World Health Organization. Hepatitis B. [Internet]. [cited 08.01.2025]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
23. Woodson M.E., Mottaleb M.A., Murelli R.P., Tavis J.E. In vitro evaluation of tropolone absorption, metabolism, and clearance. Antiviral Res. 2023; 220: 105762. doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105762.
24. World Health Organization. Herpes simplex virus. [Internet]. [cited 08.01.2025]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
25. Cao K., Zhang Y., Yao Q., Peng Y., Pan Q., Jiao Q., Ren K., Sun F., Zhang Q., Guo R., Zhang J., Chen T. Hypericin blocks the function of HSV-1 alkaline nuclease and suppresses viral replication. J Ethnopharmacol. 2022; 296: 115524. doi: 10.1016/j.jep.2022.115524.
26. Wan J., Wang M., Cheng A., Zhang W., Yang Q., Tian B., Ou X., Sun D., He Y., Zhao X., Wu Y., Zhang S., Huang J., Wu Z., Yu Y., Zhang L., Zhu D., Liu M., Chen S., Jia R. Multiple functions of the herpesvirus UL14 gene product in viral infection. Front Microbiol. 2024; 15: 1483022. doi: 10.3389/fmicb.2024.1483022.
27. Cao F., Orth C., Donlin M.J., Adegboyega P., Meyers M.J., Murelli R.P., Elagawany M., Elgendy B., Tavis J.E. Synthesis and evaluation of tropenoids as a new class of antibiotics. ACS Omega. 2018; 3(11): 15125–33. doi: 10.1021/acsomega.8b01754.
28. Nakano K., Chigira K., Miyafusa T., Miyatoishi S., Caaveiro J.M., Tsumoto K. Discovery and characterization of natural tropolones as inhibitors of the antibacterial target CapF from *Staphylococcus aureus*. Sci Rep. 2015; 5(1): 15337. doi: 10.1038/srep15337.
29. Le C.Y., Ye Y.J., Xu J., Li L., Feng X.Q., Chen N.P., Zhu B.Q., Ding Z.S., Qian C.D. Hinokitiol selectively enhances the antibacterial activity of tetracyclines against *Staphylococcus aureus*. Microbiol Spectr. 2023; 11(2): e03205-22. doi: 10.1128/spectrum.03205-22.
30. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023; 73(1): 17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
31. Liu B., Zhou H., Tan L., Siu K.T.H., Guan X.Y. Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9(1): 175. doi: 10.1038/s41392-024-01856-7.
32. Турсунова Н.В., Чуринов Б.В., Клиникова М.Г. Противоопухолевая активность соединений природного происхождения. Современные проблемы науки и образования. 2018; (5): 201. [Tursunova N.V., Churin B.V., Klinnikova M.G. Anti-tumor activity of some natural compounds. Modern Problems of Science and Education. 2018; (5): 201. (in Russian)]. doi: 10.17513/spno.28056. EDN: YMRMKL.
33. Haney S.L., Feng D., Kollala S.S., Chhonker Y.S., Varney M.L., Williams J.T., Ford J.B., Murry D.J., Holstein S.A. Investigation of the activity of a novel tropolone in osteosarcoma. Drug Develop Res. 2024; 85(1): e22129. doi: 10.1002/ddr.22129.
34. Chiang Y.F., Huang K.C., Chen H.Y., Hamdy N.M., Huang T.C., Chang H.Y., Shieh T.M., Huang Y.J., Hsia S.M. Hinokitiol inhibits breast cancer cells in vitro stemness-progression and self-renewal with apoptosis and autophagy modulation via the CD44/Nanog/SOX2/Oct4 pathway. Int J Mol Sci. 2024; 25(7): 3904. doi: 10.3390/ijms25073904.
35. Haas M., Lenz T., Kadletz-Wanke L., Heiduschka G., Jank B.J. The radiosensitizing effect of β -Thujaplicin, a tropolone derivative inducing S-phase cell cycle arrest, in head and neck squamous cell carcinoma-derived cell lines. Invest New Drugs. 2022; 40(4): 700–708. doi: 10.1007/s10637-022-01229-3.
36. Ibragimov A.A., Enikeeva Z.M., Agzamova N.A., Salihov F.S., Rahimov O.A., Askarova M.T. Investigation of mechanism activity of antitumor and radiosensitizing activity of preparations K-26 and K-26w. Am J Biomed Life Sci. 2020; 8(5): 131–36. doi: 10.11648/j.ajbls.20200805.12.
37. Комарова Е.Ф., Лукбанова Е.А., Дженкова Е.А., Гончарова А.С., Заикина Е.В., Гурова С.В., Галина А.В., Курбанова Л.К., Миндарь М.В., Ходалова Д.В., Гусарева М.С. Зинькович М.С. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6, 8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5, 6, 7-трихлор-1, 3-трополона на PDX-моделях рака легкого. Южно-российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 6–13. [Komarova E.F., Lukbanova E.A., Dzenkova E.A., Goncharova A.S., Zaikina E.V., Gurova S.V., Galina A.V., Kurbanova L.K., Mindar M.V., Khodakova D.V., Gusareva M.S., Zinkovich M.S. Immunohistochemical assessment of possible anticancer effect mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX models of lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 6–13. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-1. EDN: ATEHFO.
38. Ni Y.J., Huang Z.N., Li H.Y., Lee C.C., Tyan Y.C., Yang M.H., Pangilinan C.R., Wu L.H., Chiang Y.C., Lee C.H. Hinokitiol impedes tumor drug resistance by suppressing protein kinase B/mammalian targets of rapamycin axis. J Cancer. 2022; 13(6): 1725–33. doi: 10.7150/jca.69449.
39. Wang D.D., Zhang R., Tang L.Y., Ao M.R., Jia J.M., Wang A.H. Identification of diterpenoids from *Salvia castanea* Diels f. *tomentosa* Stib and their antitumor activities. Bioorg Chem. 2024; 151: 107701. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107701.

Поступила/Received 13.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 17.09.2025

Принята к публикации/Accepted 29.10.2025

ABOUT THE AUTHORS

Darya V. Khodakova, Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): MCK-3167-2025. Author ID (Scopus): 57221463056. ORCID: 0000-0003-3753-4463.

Anna S. Goncharova, PhD, Head of the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57215862139. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Anastasia V. Galina, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57221460594. ORCID: 0000-0001-7823-3865.

Sofia V. Gurova, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9747-8515.

Igor V. Golovinov, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3011-6904.

Anna A. Shulga, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0009-0006-1125-2897.

Dmitry V. Kamlyk, Postgraduate, Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0009-0004-7432-9420.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Darya V. Khodakova: writing a draft version of the manuscript.

Anna S. Goncharova: concept and design of the study, final approval of the manuscript for publication.

Anastasia V. Galina: manuscript design.

Sofia V. Gurova: editing the manuscript.

Igor V. Golovinov: search for literature sources.

Anna A. Shulga: search for literature sources.

Dmitry V. Kamlyk: search for literature sources.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ходакова Дарья Владиславовна, научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8718-3983. Researcher ID (WOS): MCK-3167-2025. Author ID (Scopus): 57221463056. ORCID: 0000-0003-3753-4463.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая испытательным лабораторным центром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7512-2039. Author ID (Scopus): 57215862139. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Галина Анастасия Владимировна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9171-4476. Author ID (Scopus): 57221460594. ORCID: 0000-0001-7823-3865.

Гурова Софья Валерьевна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5413-6901. ORCID: 0000-0002-9747-8515.

Головинов Игорь Викторович, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6159-5123. ORCID: 0000-0003-3011-6904.

Шульга Анна Александровна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6457-4451. ORCID: 0009-0006-1125-2897.

Камлык Дмитрий Вячеславович, аспирант отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0009-0004-7432-9420.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ходакова Дарья Владиславовна: написание черного варианта статьи.

Гончарова Анна Сергеевна: концепция и дизайн исследования, утверждение статьи для публикации.

Галина Анастасия Владимировна: оформление статьи.

Гурова Софья Валерьевна: редактирование статьи.

Головинов Игорь Викторович: поиск источников литературы.

Шульга Анна Александровна: поиск источников литературы.

Камлык Дмитрий Вячеславович: поиск источников литературы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: *Иванов В.В., Комкова Т.Б., Пери́на Е.А., Петро́в Л.Ю., Уд́ут Е.В., Хмелевская Е.С.* Хроническая описторхозная инвазия как фактор, отягощающий развитие холангиоцеллюлярного рака, по данным литературы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 171–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-171-179
For citation: *Ivanov V.V., Komkova T.B., Perina E.A., Petrov L.Yu., Udut E.V., Khmelevskaya E.S.* Chronic opisthorchiasis invasion as a factor aggravating the development of cholangiocellular carcinoma. A literature review. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 171–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-171-179

ХРОНИЧЕСКАЯ ОПИСТОРХОЗНАЯ ИНВАЗИЯ КАК ФАКТОР, ОТЯГОЩАЮЩИЙ РАЗВИТИЕ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА, ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Иванов, Т.Б. Комкова, Е.А. Пери́на, Л.Ю. Петро́в, Е.В. Уд́ут, Е.С. Хмелевская

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

Аннотация

Цель исследования – обобщить современные литературные данные, указывающие на возможности ранней инвазивной и неинвазивной диагностики холангиокарциномы печени, и выявить возможные связи с хронической описторхозной инвазией. **Материал и методы.** Проведен поиск в базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Google scholar, Elibrary.ru. Было проанализировано более 200 источников, посвященных особенностям диагностики, распространения и методам лечения холангиоцеллюлярного рака печени, из которых 59 были включены в обзор, и выявлено, что имеется множество статистически доказанных закономерностей о влиянии хронического описторхоза на частоту холангиоцеллюлярного рака. **Результаты.** Методы ранней диагностики и лечения холангиокарциномы печени остаются до конца не разработанными. Причиной сложной морфологической верификации рака печеночных протоков являются разнообразие локализаций, длительный бессимптомный период и отсутствие специфических диагностических тестов. Результаты хирургического лечения опухолей печени не всегда удовлетворяют как пациентов, так и врачей из-за низкой 5-летней выживаемости, высокой частоты осложнений и поздней обращаемости больных за медицинской помощью. Кроме того, имеется сложность ведения предоперационного периода из-за необходимости компенсации функционального состояния печени, гипокоагуляции и нормализации нарушений белково-электролитного обмена, вследствие быстро развивающейся механической желтухи, которая осложняет течение онкологического процесса. **Заключение.** Ранняя дегельминтизация описторхоза является одним из факторов профилактики рака печени, а своевременная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе приведет к повышению послеоперационной выживаемости, снижению количества осложнений и, возможно, радикальности лечения. Для целей ранней диагностики рака печени необходим постоянный поиск новых неинвазивных методов, основанных на знании молекулярного состава биологических жидкостей и тканей организма. Выполнение масс-спектрометрии желчи у пациентов с хроническим описторхозом может дать возможность получить новый способ диагностики рака печени и улучшить показатели его лечения.

Ключевые слова: холангиокарцинома, описторхоз, печень, перидуктальный фиброз, неоплазия, таргетная терапия, неинвазивная диагностика, циторедукция.

CHRONIC OPISTHORCHIASIS INVASION AS A FACTOR AGGRAVATING THE DEVELOPMENT OF CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA. A LITERATURE REVIEW

V.V. Ivanov, T.B. Komkova, E.A. Perina, L.Yu. Petrov, E.V. Udut,
E.S. Khmelevskaya

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Objective: to summarize current literature data indicating the feasibility of using invasive and non-invasive procedures for the early detection of cholangiocarcinoma, and to identify associations with chronic opisthorchiasis invasion. **Material and Methods.** A literature search was conducted using Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, and Elibrary.ru databases. Over 200 publications on the diagnosis, prevalence, and treatment methods of cholangiocellular liver cancer were analyzed, with 59 included in the final review. Statistically significant relationships were found between chronic opisthorchiasis and an increased incidence of cholangiocellular carcinoma. **Results.** Early detection and treatment methods of cholangiocarcinoma remain challenging. The complexity of verifying hepatic duct cancer stems from its varied locations, its tendency to be asymptomatic until advanced stages, and the absence of specific, reliable early diagnostic tests. Surgical treatment of liver tumors does not always satisfy both patients and physicians due to low 5-year survival rates, high complication rates, and late presentation of patients for medical care. In addition, there is a difficulty in managing the preoperative period due to the need to compensate for the functional state of the liver, hypocoagulation and normalization of protein-electrolyte metabolism disorders due to rapidly developing mechanical jaundice. **Conclusion.** Early deworming of opisthorchiasis is one of the factors in the prevention of liver cancer, and timely decompression of the bile ducts in cases of mechanical jaundice increases survival and reduces the incidence of complications, potentially allowing for more radical treatment. Of crucial importance is the ongoing search for non-invasive diagnostic methods for the early detection of liver cancer, which focuses on the analysis of the molecular composition of biological fluids and tissues. Bile mass spectrometry in patients with chronic opisthorchiasis can potentially lead to new diagnostic methods for bile duct cancer and help improve treatment outcomes.

Key words: cholangiocarcinoma, opisthorchiasis, liver, periductal fibrosis, neoplasia, targeted therapy, noninvasive diagnostics, cytoreduction.

Печень и поджелудочная железа относятся к органам-мишеням описторхозной инвазии. На фоне явлений дуоденостаза и желчной гипертензии тела паразитов проникают в протоковую систему органов и вызывают развитие индуративных и пролиферативных процессов, в результате чего происходит морфологическое изменение органной структуры с последующим развитием активации соединительной ткани и процессов рубцевания [1]. Характерным признаком этого процесса является диффузный фиброз и периканаликулярный склероз желчевыведительной системы. В результате клеточной пролиферации происходит метapлазия эпителия протоковой системы с последующим появлением клеточной атипии с запуском процессов канцерогенеза. Международное агентство по изучению рака (IARC) называет описторхозную инвазию как канцерогенную с высоким фактором риска развития холангиоцеллюлярного рака печени (ХЦР). Кроме того, имеются работы, подтверждающие высокую канцерогенную активность хронического описторхоза и в плане развития рака

поджелудочной железы. По данным M.J. Gouveia et al., масс-спектрометрия желчи, полученной у животных с моделированным описторхозом, показала наличие разнообразных ДНК-аддуктов, связанных с хромосомными поражениями в клетках организма-хозяина [2]. Параллельно гистопатологический анализ выявил наличие хронического воспаления, выраженный перидуктальный фиброз и изменения эпителия желчных протоков, соответствующие билиарной интраэпителиальной неоплазии, что является доказанным предраковым состоянием, которое предшествует развитию ХЦР. Специфические метаболиты тел описторхов могут непосредственно повредить ДНК холангиоцитов, что также приводит к злокачественной трансформации клеток. К факторам риска развития ХЦР и рака поджелудочной железы относят хронический панкреатит, ожирение, возраст после 50 лет и мужской пол, особенно на фоне хронического описторхоза [3]. В результате токсического действия метаболитов тел описторхов в желчи появляются холестериновые и оксистериноподобные вещества,

обладающие мутагенным, генотоксичным, прооксидантным и провоспалительным действием, которые могут способствовать канцерогенезу желчных протоков. Кроме того, доказано более частое развитие колоректального рака, рака легких и молочной железы у людей, страдающих хроническим описторхозом.

Холангиоцеллюлярный рак, или холангиокарцинома печени, является малораспространенной, но агрессивной злокачественной опухолью, исходящей из эпителия желчных протоков. Среди злокачественных опухолей печени она находится на втором месте после гепатоцеллюлярного рака [4–7]. Заболеваемость в Европе составляет 1–3 случая на 100 000 человек, т.е. ежегодно фиксируется около 10 000 новых случаев данного заболевания. Пятилетняя выживаемость не превышает 9 %, при метастатическом ХЦР этот показатель резко снижается до нулевой отметки. Уровень распространенности ХЦР в странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии составляет от 0,3 до 3,5 случая на 100 000 человек в год [8]. В США заболеваемость стабильно держится на уровне 8 000 случаев в год. В Западной Сибири заболеваемость существенно выше и составляет 9,3 случая на 100 000 населения в год [9]. Холангиоцеллюлярный рак – полиэтиологическое заболевание, включающее наследственную предрасположенность, некоторые заболевания печени (например, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени), инфекционные заболевания (гепатит В, вирус Эпштейна–Барр), неблагоприятные токсические воздействия факторов внешней среды и др. [10]. Имеются экспериментальные данные о том, что N-динитрозодиметиламин может служить индуктором холангиокарциногенеза, ассоциированного с печеночным сосальщиком [11, 12].

В Юго-Восточной Азии ключевыми факторами риска развития ХЦР являются обитающие в желчных протоках трематоды *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* (*Platyhelminthes*, класс *Trematoda*, семейство *Opisthorchiidae*). Международное агентство по изучению рака классифицировало два вида трематод как биологические канцерогены [13]. Несколько исследований по принципу «случай-контроль» были проведены в северо-восточном Таиланде, Южной Корее и Китае в 1987–2011 гг. и обнаружили статистически значимую связь. В Таиланде зафиксирован самый высокий показатель заболеваемости ХЦР – 90 случаев на 100 000 населения, за ним следуют Китай и Корея [14, 15]. *O. felinus* является близким родственником *O. viverrini* и распространен в Восточной Европе и Российской Федерации. Он значительно распространен в Западной Сибири, особенно в регионах Обь-Иртышского бассейна. Распространенность *O. felinus* у сибиряков достигает до 60 %, что в 100–1000 раз выше, чем в европейской части РФ

[16–20]. Ряд сообщений указывает на возможность развития ряда тяжелых осложнений, связанных с инфекцией *O. felinus* [1, 21]. Хроническая инфекция *O. felinus* может привести к тяжелым осложнениям со стороны гепатобилиарной системы, таким как холецистит, желчнокаменная болезнь, холангит и перидуктальный фиброз [22]. Имеются данные о долгосрочных последствиях инфекции *O. felinus* и ее связи с развитием ХЦР в эндемичных регионах [23].

Реальное количество случаев ХЦР может быть выше, чем представлено в статистических анализах, поскольку холангиокарциному сложно диагностировать на ранних сроках заболевания, а быстрое прогрессирование, ведущее к летальному исходу, не дает возможности провести своевременную диагностику и морфологическую верификацию. Кроме того, нередко ее ошибочно принимают за другие злокачественные опухоли. Причиной поздней диагностики и сложной морфологической верификации является разнообразие локализаций ХЦР: это внутripеченочная холангиокарцинома (ВПХ), внутripротоковая карцинома общего желчного протока, желчного пузыря и опухоль Клацкина, которая также имеет свои особенности локализации в печеночных протоках. Последняя группа локализаций эпителиальных опухолей выделена в группу инвазивного внутripротокового папиллярного рака желчных протоков (IPMB). Различают следующие гистологические варианты ВПХ: железисто-плоскоклеточная и плоскоклеточная карциномы, муцинозная карцинома, перстневидно-клеточная, светлоклеточная, мукоэпидермоидная, лимфоэпителиоподобная и саркоматозная ВПХ [8].

Одним из частых вариантов ХЦР является опухоль Клацкина, развитие которой обусловлено рядом факторов: на первом месте это описторхозная инвазия, клонорхоз, затем такие заболевания, как первичный склерозирующий холангит, кистозные трансформации желчных протоков, холелитиаз, цирроз печени, метаболический синдром. Частота встречаемости этого заболевания совпадает с природной очаговостью указанных паразитарных инфекций. Специфических симптомов при опухолях Клацкина нет, что не позволяет провести своевременную диагностику, чаще всего заболевание клинически манифестирует на стадии развития осложнений. Несмотря на рост заболеваемости в последние годы, отработанной лечебной тактики при опухолях Клацкина нет. Основным методом лечения хирургический, но 5-летняя выживаемость крайне низка из-за факторов,отягощающих течение заболевания. Самым «важным» из них являются механическая желтуха, инвазия опухоли в паренхиму печени, быстрое распространение по ходу желчных протоков и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Объем хирургического вмешательства обусловлен распространенностью и локализацией

опухолевого процесса согласно классификации по Bismuth–Corlette. Радикальная операция заключается в резекции общего печеночного протока вплоть до области его бифуркации и гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии. Если опухоль небольшая (I, реже II тип), то она удаляется вместе с IV сегментом печени [24–26]. Необходимость удаления области конfluence обусловлена опухолевым ростом из желчных протоков в близлежащую печеночную паренхиму. Кроме того, желчные протоки из первого сегмента (S1) печени впадают в конfluence ближе всего, поэтому есть публикации, сообщающие о том, что R0-резекция печени может быть достигнута только при удалении S1 [27, 28]. Край резекции печени должен быть удален от края опухоли не менее чем на 5 мм, в противном случае высока вероятность местного рецидива. Достичь R0-резекции не всегда возможно из-за близкого расположения сосудистых структур ее ворот, а визуально край опухоли не всегда виден из-за глубокого внутриорганный залегания. R1-резекция (менее 5 мм от края опухоли) в случае обнаружения в культе печени на микроскопическом уровне опухолевых клеток будет требовать проведения адъювантной химиотерапии. Трудность заключается в том, что удаление S1 печени технически сложно, а послеоперационный период часто осложняется печеночной недостаточностью из-за малого объема ремнанта. Все это ведет к снижению радикальности вмешательства. Так, по данным S. Bengmark et al., R0-резекция достигнута только в 18,2 % случаев [27]. Отдаленные результаты после R0- и R1-резекций печени практически не отличаются [29], что можно объяснить ошибкой оценки объема резекции органа.

Очевидно, что всегда необходимо добиваться полного удаления всего объема опухоли, но тот факт, что опухоль распространяется по эндотелию протоковой системы желчных протоков, осложняет ее визуализацию во время операции. В связи с этим часто выполняются большие резекции печени: гемигепатэктомия, чаще правосторонняя, с удалением первого сегмента при внутриорганный расположении опухоли, тогда как большая часть паренхимы остается свободной от нее.

В конце XX в. в Японии были внедрены в клиническую практику центральные резекции печени с меньшим объемом удаляемой части органа, что позволяет сохранить больший объем неизменной печеночной паренхимы. Центральная резекция печени заключается в удалении только I и IV (IVB) сегментов, либо I, IV (IVB) и V, или I, IV (IVB), V и VIII сегментов. Такие операции возможны после трехмерного моделирования патологического процесса в печени и не ведут к развитию печеночной недостаточности. Данная хирургическая методика соответствует представлением об онкологической радикальности вмешательства при резекции печеночных протоков с конfluence [30, 31].

Циторедуктивная R2-резекция (по краю визуально определяющейся опухоли) не должна планироваться на этапе определения тактики лечения, но если в силу каких-либо причин она выполняется, то должна дополняться интраоперационными способами воздействия на опухоль, такими как фотодинамическая (ФДТ) или лучевая терапия (ЛТ). Трансплантация печени является самым радикальным хирургическим лечением, но она применяется крайне редко вследствие поздней диагностики заболевания. В настоящее время, согласно национальным клиническим рекомендациям «Российского трансплантологического общества» (2013), при этом заболевании трансплантация печени считается противопоказанной. С 2004 г. существует метод лечения ХЦР по «протоколу Мейо», когда пересадка донорской печени проводится после химиолучевой терапии, но доказанного преимущества данная методика не имеет [32–34]. А если учитывать тот факт, что морфологическая верификация опухоли перед оперативным лечением проводится редко, то часть больных оперируется по поводу другой, не опухолевой патологии, поэтому данных о значимом преимуществе трансплантации печени у пациентов, страдающих опухолью Клацкина и ХЦР, нет. Большинство пациентов госпитализируются при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в этом случае радикальные операции выполнить сложно.

Таким образом, выбор метода и объема оперативного вмешательства в значительной мере зависит от опыта оперирующего хирурга. Кроме того, значительную трудность представляет бессимптомное течение заболевания в начальную стадию, а появление симптоматики происходит с развитием механической желтухи и холангита. В этом случае лечение растягивается на несколько этапов. Обычно на первом этапе производится декомпрессия желчных протоков, чаще всего путем чрескожной пункционной холангиостомии. Если требуется обширная резекция печени, то в плане предоперационной профилактики печеночной недостаточности выполняется эмболизация ветвей воротной вены с целью искусственной гипертрофии здоровой доли печени. Далее производится основной этап оперативного лечения, заключающийся либо в радикальной резекции печени с лимфодиссекцией, либо в желчеотводящей операции.

К паллиативным вмешательствам, направленным на снятие симптомов механической желтухи и интоксикации при внепеченочной локализации (IPMB) опухоли, относится эндоскопическое стентирование желчных протоков. Данный вариант лечения может рассматриваться только у тех пациентов, прогнозируемая продолжительность жизни которых составляет не более 6 мес, поскольку используемые пластиковые стенты требуют замены

каждые 3 мес. Металлические стенты функционируют более длительное время, но они подвержены прорастанию опухолевой тканью [35].

Часть работ доказывает улучшение результатов оперативного лечения на фоне назначения капецитабина [36], некоторые источники свидетельствуют о положительном эффекте интраоперационной внутрипротоковой лучевой терапии, особенно если больной оперируется по поводу распространенного ХЦР [37, 38]. Другие авторы на основании проведенного анализа утверждают, что лучевая терапия не оказывает положительного эффекта на увеличение продолжительности и качество жизни больных с холангиоцеллюлярным раком [39]. Эффективность химиотерапии остается низкой, ее возможности, вероятно, достигли своего предела, поэтому необходима разработка новых методов воздействия на опухоль, к которым относятся иммунотерапевтические подходы к лечению, которые активно изучаются и внедряются в клиническую практику.

Ведутся работы по применению препаратов иммунотерапии и таргетной терапии, имеется доказанная эффективность использования ингибиторов мутантного белка BRAF при мутации p.V600E, метод основан на подавлении клеточного деления путем ингибирования патологически активных внутриклеточных киназ [40]. Отмечена эффективность таргетной терапии BRAF-мутированных злокачественных опухолей, таких как меланома, холангиокарцинома, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, саркомы мягких тканей, злокачественные глиомы и гемобласты, поэтому такая терапия не является специфичной только для ХЦР. Препараты дабрафениб и вемурафениб подавляют рост холангиокарциномы и ее метастазов и в некоторых случаях ведут к полному регрессу опухоли. Однако эпителиальные опухоли желчных протоков имеют различную локализацию, клинические проявления и разный молекулярно-генетический тип, в настоящее время выделено более 30 мутаций в гене BRAF, обладающих способностью вызывать опухоли желчных протоков [41].

В последнее время проводятся клинические исследования по терапии моноклональными антителами по схеме TOPAZ-1 у пациентов с метастатическим раком желчных протоков, в частности холангиокарциномой. Они показали, что комбинация дурвалумаба с цитостатиками приводит к улучшению выживаемости по сравнению с традиционной химиотерапией [42–45]. Эффективность молекулярно-направленной терапии окончательно не изучена, иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани выполняется не всем оперированным пациентам, поэтому при отсутствии данных о потенциальных прогностических маркерах при прогрессировании на I–II линиях противоопухолевой терапии может быть рекомендован мультикиназный ингибитор регорафениб [46]. При невозможности таргетной терапии в качестве I

линии рекомендована химиотерапия гемцитабином и цисплатином, при ее неэффективности назначается II линия препаратов: фторпиримидины в монорежиме или комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотекана с 5-фторурацилом. В настоящее время в РФ комбинация дурвалумаба с гемцитабином и цисплатином включена в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени и желчевыводящей системы в качестве альтернативы стандартной терапии I линии по поводу рака желчных протоков [47].

Мировая тенденция заключается в создании базы данных пациентов с внутрипеченочной локализацией ХЦР и IPNB с учетом демографических характеристик, результатов тестов, особенностей хирургического лечения, патологических находок и информации о последующем наблюдении. Пациенты делятся на внутрипеченочную и внепеченочную группы, а также на группы дисплазии и инвазивной карциномы. Далее отслеживаются результаты каждого наблюдения с оценкой качества лечения, что позволит в будущем выделить оптимальный метод терапии этой патологии в зависимости от стадии заболевания [48]. В связи с этим актуальной является разработка метода ранней диагностики ХЦР на фоне хронического описторхоза. Общепринятые варианты обследования пациентов, включающие выполнение УЗИ, КТ печени с контрастированием, МРХПГ, ангиографии, не гарантируют точной диагностики. В плане эндоскопического исследования желчных протоков возможно использование оптической системы SpyGlass, оснащенной высококачественной оптической системой, которая обеспечивает четкое изображение внутренних структур желчевыводящих путей. Это позволяет врачам более точно диагностировать характер, локализацию процесса и взять материал для гистологического исследования. Однако из-за сложности выполнения данной процедуры, особенно при типичной клинической картине и характерных данных визуализации (КТ, МРТ, ЭРХПГ), операция может быть выполнена без предварительной биопсии, чтобы избежать риска распространения опухолевых клеток или из-за технических сложностей взятия материала. Поэтому морфологическая диагностика не обязательна перед планируемым оперативным лечением [49]. Имеются работы, доказывающие повышение онкомаркера СА19–9, С-реактивного белка при билиарной обструкции, альфафетопротейна – при внутрипеченочной локализации [46].

Перспективной может считаться неинвазивная диагностика рака на основе методов анализа изображений хромато-масс-спектрограмм биологических жидкостей и тканей человека [50], при ХЦР для этого возможно рассмотрение желчи. В литературе известны работы по применению газовой хромато-масс-спектрометрии для диагностики рака мочевого пузыря, молочной железы, яичников, шейки матки, почки, гепатоцеллюлярной

карциномы. Для ХЦР таких работ пока нет и диагностические алгоритмы не разработаны.

Специфичным в канцерогенезе ХЦР может быть изучение свойств эпителиальных клеток желчных протоков с изучением появления специфичных белков-маркеров, говорящих о происходящей их атипичной трансформации. Доказано, что процесс фиброза протекает аналогично процессам канцерогенеза с перерождением эпителиальных клеток в мезенхимальные. Этот процесс сопровождается появлением ряда белков, говорящих о потере клеточных свойств протокового эпителия и запуске механизма канцерогенеза [51]. Изучение закономерностей эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) позволит в перспективе получить новые знания о холангиоканцерогенезе и механизмы ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания. Последнее, в свою очередь, даст возможность улучшить результаты оперативного лечения и послеоперационной выживаемости данной категории больных [52].

Метод ранней диагностики ХЦР требует технологий, способных давать информацию о молекулярном составе желчи и наличии в ней органических веществ с небольшой молекулярной массой [53]. К последним относят метод диагностики патологического процесса в печени на основе определения и качественного анализа комплекса летучих органических соединений (ЛОС) [54, 55]. Имеются литературные сведения о повышении уровня белка TGF- β (трансформирующий фактор роста) в сыворотке крови при прогрессировании ХЦР и метастазировании опухоли, поэтому можно предположить, что он наряду с ЛОС участвует в канцерогенезе [56]. Преимуществами такого подхода являются неинвазивность анализа, минимальное время его проведения и низкая стоимость [57].

Кроме того, современное направление медицины предполагает индивидуальный подход к каждому пациенту, что может быть возможно с помощью высокотехнологических подходов к профилированию молекулярного ландшафта тканей с помощью методов масс-спектрометрии.

Современная масс-спектрометрия становится незаменимым инструментом в проведении фундаментальных и прикладных исследований благодаря чувствительности, специфичности и точности, обеспечивающим эффективный анализ сложных биологических соединений даже в незначительных концентрациях. Важным свойством современных масс-спектрометрических технологий является возможность автоматизации аналитического процесса, что открывает перспективы широкого внедрения в клиническую практику на этапах постановки диагноза, выбора стратегии лекарственной терапии и даже сопровождения работы хирурга-онколога в операционной [58].

Возможно, что ключевым фактором ранней диагностики станет более подробное изучение канцерогенеза на фоне описторхозной инвазии — ведь имеется статистически достоверная закономерность частоты встречаемости ХЦР в эндемичных по описторхозу районах [6, 7, 9, 19, 21, 23], а в удаленных препаратах опухоли обнаруживаются тела погибших описторхов [59]. Механизм канцерогенеза при ХЦР основан на развитии мутации белка BRAF при мутации p.V6000E, не исключено, что сам хронический описторхоз также приводит к развитию генной мутации из-за явлений хронической метаплазии эпителия желчных протоков за счет длительного хронического воспалительного процесса, а выделение специфического маркера этого процесса позволит выявить предпосылки для ранней постановки диагноза и начала специфического лечения. Перспективным направлением, на наш взгляд, является физико-химическое исследование желчи пациентов из онкологической группы риска на фоне описторхоза. Внедрение новых, более эффективных методов комплексной терапии позволит проводить результативное лечение на ранних стадиях заболевания, увеличить безрецидивный период после оперативного лечения, разработка препаратов таргетной терапии даст перспективу улучшения качества жизни пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бражникова Н.А., Толкаева М.В. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе. Бюллетень сибирской медицины. 2002; 1(2): 71–77. [Brazhnikova N.A., Tolkaeva M.V. Cancer of liver, biliary tracts and pancreas at chronic opisthorchosis. Bulletin of Siberian Medicine. 2002; 1(2): 71–77. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2002-2-71-77. EDN: SBSJBR.
2. Gouveia M.J., Pakharukova M.Y., Laha T., Sripa B., Maksimova G.A., Rinaldi G., Brindley P.J., Mordvinov V.A., Amaro T., Santos L.L., Costa J.M.C.D., Vale N. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*. 2017; 38(9): 929–37. doi: 10.1093/carcin/bgx042.
3. Jaikaew J., Songserm N., Charoenbut P., Thongchai C., Chada W. Environmental Management for *Opisthorchis viverrini* and Cholangiocarcinoma Prevention in a High-Risk Area of Thailand: The KALMeFS Model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024; 25(12): 4305–11. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.12.4305.
4. Бугаев С.А., Варавва А.Б., Ветшева Н.Н., Вишневецкий В.А., Гранов Д.А., Гришанков С.А., Гурмиков Б.Н., Ершова А.Ю., Жариков Ю.О., Икрамов Р.З., Калинин Д.В., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Коваленко Ю.А., Маринова Л.А., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Тупикин К.А., Цыганков В.Н., Чжао А.В., Шипилова А.Н. Холангио-

целлюлярная карцинома. Под ред. А.В. Чжао. М., 2021. 368 с. [Bugayev S.A., Varava A.B., Vetsheva N.N., Vishnevsky V.A., Granov D.A., Grishankov S.A., Gurmikov B.N., Ershova A.Yu., Zharikov Yu.O., Ikramov R.Z., Kalinin D.V., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Kovalenko Yu.A., Marinova L.A., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Tupikin K.A., Tsygankov V.N., Zhao A.V., Shipilova A.N. Kholilov angiocellular carcinoma. Ed. of A.V. Zhao. Moscow, 2021. 368 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9704-5955-3. doi: 10.33029/9704-5955-3-CC-2021-1-368. EDN: NYJQZZ.

5. Steele J.A., Richter C.H., Echaubard P., Saenna P., Stout V., Sithithaworn P., Wilcox B.A. Thinking beyond *Opisthorchis viverrini* for risk of cholangiocarcinoma in the lower Mekong region: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2018; 7(1): 44. doi: 10.1186/s40249-018-0434-3.

6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22(3s1). [Cancer statistics in Russia and the CIS countries in 2009. Ed. by M.I. Davydov and E.M. Aksel. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. 2011; 22(3s1). (in Russian)].

7. Фёдоров Н.М., Рыбка А.Г. Факторы риска холангиоканцерогенеза при паразитировании в организме природно-очагового экopa-

- тогена – гельминта *Opisthorchis felineus*. Вестник Нижневартского государственного университета. 2022; (4): 98–112. [Fedorov N.M., Rybka A.G. Risk Factors of Cholangiocarcinogenesis in Parasitization of a Natural Focal Ecopathogen Helminth *Opisthorchis felineus*. Bulletin of Nizhnevartovsk State University. 2022; (4): 98–112. (in Russian)]. doi: 10.36906/2311-4444/22-4/10. EDN: QLWLRV.
8. Khuntikeo N., Thinkhamrop B., Crellen T., Eamudomkarn C., Petney T.N., Andrews R.H., Sithithaworn P. Epidemiology and Control of *Opisthorchis viverrini* Infection: Implications for Cholangiocarcinoma Prevention. Recent Results Cancer Res. 2023; 219: 27–52. doi: 10.1007/978-3-031-35166-2_3.
9. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy I.I., Filimonov A.V., Dmitrieva A.I., Kudakov L.A., Saltykova I.V., Odermatt P., Ogorodova L.M. *Opisthorchis felineus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. Parasitol Int. 2017; 66(4): 365–71. doi: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
10. Moonsan S., Songserm N., Woradet S., Suksatan W. Effects of Health Literacy Promotion Programs for Preventing Opisthorchiasis and Cholangiocarcinoma: a Systematic Review and Meta-analysis. J Cancer Educ. 2023; 38(4): 1322–29. doi: 10.1007/s13187-023-02265-0.
11. Homsana A., Southisavath P., Kling K., Hattendorf J., Vorasane S., Paris D.H., Probst-Hensch N., Sayasone S., Odermatt P. Burden and risk factors of suspected cholangiocarcinoma in high *Opisthorchis viverrini* endemic rural communities in southern Lao PDR. PLoS Negl Trop Dis. 2024; 18(11): e0012617. doi: 10.1371/journal.pntd.0012617.
12. Woo H., Han J.K., Kim J.H., Hong S.T., Uddin M.H., Jang J.J. *In vivo* monitoring of development of cholangiocarcinoma induced with C. sinensis and N-nitrosodimethylamine in Syrian golden hamsters using ultrasonography and magnetic resonance imaging: a preliminary study. Eur Radiol. 2017; 27(4): 1740–47. doi: 10.1007/s00330-016-4510-4.
13. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(Pt B): 1–441.
14. Songserm N., Srithongtham O., Thongchai C., Joomjee R., Sansiritawisuk G. Investigation of Social Innovations for Handling *Opisthorchis viverrini* and Cholangiocarcinoma in Thailand's Highest-Risk Areas for Further Development of Successful Solution. Asian Pac J Cancer Prev. 2024; 25(8): 2911–17. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.8.2911.
15. Prasopdee S., Rojithongpond T., Chitkoolsamphan Y., Pholhelm M., Yusuk S., Pattaraarchachai K., Butthongkomvong K., Kulsantiwong J., Phanakri T., Kunjantarachot A., Tesana S., Sathavornmanee T., Thitapakorn V. Update on the risk factors for opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in Thailand. Parasites Hosts Dis. 2023; 61(4): 463–70. doi: 10.3347/PHD.23032.
16. Kafle A., Suttiaprasa S., Muhammad M., Tenorio J.C.B., Mahato R.K., Sahimin N., Loong S.K. Epigenetic Biomarkers and the Wnt/ β -Catenin Pathway in *Opisthorchis viverrini*-associated Cholangiocarcinoma: A Scoping Review on Therapeutic Opportunities. PLoS Negl Trop Dis. 2024; 18(9): e0012477. doi: 10.1371/journal.pntd.0012477.
17. Прохоров Б.Б. Описторхоз. Web-Атлас: Окружающая среда и здоровье населения России. 5.7. Заболеваемость населения. Инфекционные болезни: биогельминтозы. 1998. [Prokhorov B.B. Opisthorchiasis. Web-Atlas: Environment and Health of the Population of Russia. 5.7. Population Morbidity. Infectious Diseases: Biohelminthiasis. 1998. (in Russian)]. [Internet]. [cited 01.08.2024]. URL: <http://www.sci.aha.ru/ATL/ra55g.htm>.
18. Бронштейн А.М., Козлов С.С., Малышев Н.А., Бурова С.В., Максимов М.С., Федянина Л.В., Давыдова И.В. Завозной острый описторхоз в Москве: проблемы клинической и лабораторной диагностики и профилактики. Журнал инфектологии. 2019; 11(1): 76–83. [Bronshstein A.M., Kozlov S.S., Malyshev N.A., Burova S.V., Maksimova M.S., Fedyanina L.V., Davydova I.V. Acute infection of *opisthorchis felineus* in Moscow: cases from delivered fish and cases in tourists travelled to endemic regions in Russia. Journal Infectology. 2019; 11(1): 76–83. (in Russian)]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-76-83. EDN: NFQSZN.
19. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S., Golovach E.A., Kovshirina A.E., Konovalova U.V., Kolomeets I.L., Gutor S.S., Petrov V.A., Hattendorf J., Ogorodova L.M., Odermatt P. *Opisthorchis felineus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(6): e0008421. doi: 10.1371/journal.pntd.0008421.
20. Simakova A.V., Chitnis N., Babkina I.B., Fedorova O.S., Fedotova M.M., Babkin A.M., Khodkevich N.E. Abundance of *Opisthorchis felineus* Metacercariae in cyprinid fish in the middle Ob River basin (Tomsk region, Russia). Food Waterborne Parasitol. 2021; 22: e00113. doi: 10.1016/j.fawpar.2021.e00113.
21. Pakharukova M.Y., Morodvin V.A. The liver fluke *Opisthorchis felineus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016; 110(1): 28–36. doi: 10.1093/trstmh/trv085.
22. Мерзлякин Н.Б., Цхай В.Ф., Подгорнов В.Ф., Петров Л.Ю., Саруева А.П., Нороева Т.А., Грищенко М.Ю., След Н.Ю. Патоморфология и хирургические аспекты осложненного и сопутствующего описторхоза. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2020; 23: 1(72): 36–47. [Merzlikin N.V., Tskhai V.F., Podgornov V.F., Petrov L.Yu., Sarueva A.P., Noroeva T.A., Grishchenko M.Yu., Sled N.Yu. Pathomorphology and surgical aspects of complicated and concomitant opisthorchiasis. Problems in Reconstructive and Plastic Surgery. 2020; 23: 1(72): 36–47. (in Russian)]. doi: 10.17223/1814147/72/04. EDN: JWFFTI.
23. Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Kovshirina Y.V., Hattendorf J., Onishchenko S.V., Katanakhova L.L., Taslicki S.S., Chizhikov A.V., Tataurov I.A., Vtorushin S.V., Sripa B., Ogorodova L.M., Odermatt P. *Opisthorchis felineus* Infection is a Risk Factor for Cholangiocarcinoma in Western Siberia: A Hospital-based Case-control Study. Clin Infect Dis. 2023; 76(3): 1392–98. doi: 10.1093/cid/ciac497.
24. Hayashi H., Shimizu A., Kubota K., Notake T., Masuo H., Yoshizawa T., Hosoda K., Sakai H., Yasukawa K., Soejima Y. Accuracy and limitations of preoperative assessment of longitudinal spread of perihilar cholangiocarcinoma. Asian J Surg. 2023; 46(11): 4743–48. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.03.166.
25. Nagino M. Hepatopancreatoduodenectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery: Ultimate superextended surgery for advanced perihilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022; 29(6): 597–99. doi: 10.1002/jbpb.1102.
26. Baer H.U., Stain S.C., Dennison A.R., Eggers B., Blumgart L.H. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 1993; 217(1): 20–27. doi: 10.1097/0000658-199301000-00005.
27. Ratti F., Marino R., Pedica F., Gardini A.C., Cipriani F., Rimini M., Della Corte A., Cascinu S., de Cobelli F., Colombo M., Aldrighetti L. Radial and longitudinal margins in surgery of perihilar cholangiocarcinoma: When R1 definition is associated with different prognosis. Surgery. 2023; 174(3): 447–56. doi: 10.1016/j.surg.2023.05.014.
28. Dondorf F., Rohland O., Deeb A.A., Ardelit M., Settmacher U., Rauchfuss F. Value of palliative surgery in perihilar cholangiocarcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2023; 408(1): 128. doi: 10.1007/s00423-023-02854-z.
29. Ratti F., Cipriani F., Lee Y., Marino R., Catena M., Aldrighetti L. Minimally-invasive Right Hepatectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma. Chirurgia (Bucur). 2022; 117(1): 110–13. doi: 10.21614/chirurgia.2634. online.ahead.of.print.nov30.
30. Elvevi A., Laffusa A., Scaravaglio M., Rossi R.E., Longarini R., Stagno A.M., Cristofori L., Ciaccio A., Cortinovis D.L., Invernizzi P., Massironi S. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. Ann Hepatol. 2022; 27(5): 100737. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100737.
31. Neuzillet C., Decraecker M., Larrue H., Ntanda-Nwandji L.C., Barbier L., Barge S., Belle A., Chagneau C., Edeline J., Guettier C., Huguet F., Jacques J., Le Bail B., Leblanc S., Lewin M., Malka D., Ronot M., Vendrely V., Vibert E., Bureau C., Bourliere M., Ganne-Carrie N., Blanc J.F. Management of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas: Guidelines of the French Association for the Study of the Liver (AFL). Liver Int. 2024; 44(10): 2517–37. doi: 10.1111/liv.15948.
32. Ratti F., Marino R., Olthof P.B., Pratschke J., Erdmann J.I., Neumann U.P., Prasad R., Jarnagin W.R., Schnitzbauer A.A., Cescon M., Guglielmi A., Lang H., Nadalin S., Topal B., Maithele S.K., Hoogwater F.J.H., Alikhanov R., Troisi R., Sparrelid E., Roberts K.J., Malagò M., Hagendoorn J., Malik H.Z., Olde Damink S.W.M., Kazemier G., Schadde E., Charco R., de Reuver P.R., Groot Koerkamp B., Aldrighetti L.; Perihilar Cholangiocarcinoma Collaboration Group. Predicting utility of upfront surgery in perihilar cholangiocarcinoma: Machine learning analytics model to optimize treatment allocation. Hepatology. 2024; 79(2): 341–54. doi: 10.1097/HEP.0000000000000554.
33. Ethun C.G., Lopez-Aguilar A.G., Anderson D.J., Adams A.B., Fields R.C., Doyle M.B., Chapman W.C., Krasnick B.A., Weber S.M., Mezrich J.D., Salem A., Pawlik T.M., Poultides G., Tran T.B., Idrees K., Isom C.A., Martin R.C.G., Scoggins C.R., Shen P., Mogal H.D., Schmidt K., Beal E., Hatzaras I., Shenoy R., Cardona K., Maithele S.K. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. Ann Surg. 2018; 267(5): 797–805. doi: 10.1097/SLA.0000000000002574.
34. Aoyagi Y., Gaudenzi F., Wakabayashi T., Teshigahara Y., Nie Y., Wakabayashi G. Robotic surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a concise systematic review. Surg Endosc. 2025; 39(4): 2701–10. doi: 10.1007/s00464-025-11650-3.
35. Mizuno T., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Yamaguchi J., Onoe S., Watanabe N., Kamei Y., Nagino M. Combined Vascular Resection for Locally Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2022; 275(2): 382–90. doi: 10.1097/SLA.0000000000000432.
36. Esmail A., Badheeb M., Alnahar B., Almiqlash B., Sakr Y., Khasawneh B., Al-Najjar E., Al-Rawi H., Abudayyeh A., Rayyan Y., Abdelrahim M. Cholangiocarcinoma: The Current Status of Surgical Options including Liver Transplantation. Cancers (Basel). 2024; 16(11): 1946. doi: 10.3390/cancers16111946.

37. Бредер В.В. Рак желчевыводящей системы. Практическая онкология. 2012; 13(4): 269–75. [Breder V.V. Cancer of the biliary system. Practical Oncology. 2012; 13(4): 269–75. (in Russian)]. EDN: PUHUPH.
38. Таразов П.Г., Казачева Т.И. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). Диагностическая и интервенционная радиология. 2021; 15(3): 55–66. [Tarazov P.G., Kagacheva T.I. Radiological and endovascular interventions in treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (Literature review). Diagnostic and Interventional Radiology. 2021; 15(3): 55–66. (in Russian)]. doi: 10.25512/DIR.2021.15.3.06. EDN: UQAAGU.
39. Gkika E., Hallauer L., Kirste S., Adebahr S., Bartl N., Neeff H.P., Fritsch R., Brass V., Nestle U., Grosu A.L., Brunner T.B. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. BMC Cancer. 2017; 17(1): 781. doi: 10.1186/s12885-017-3788-1.
40. Перегудова М.В., Зарецкий А.Р., Бредер В.В., Романова К.А., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Лукьянов С.А. Эффективность таргетной терапии у пациентки с BRAF-позитивной метастатической холангиокарциномой. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 8: 87–90. [Peregudova M.V., Zaretsky A.R., Breder V.V., Romanova K.A., Moroz E.A., Laktionov K.K., Lukyanov S.A. The effectiveness of targeted therapy in a patient with BRAF-positive metastatic cholangiocarcinoma. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017; 8: 87–90. (in Russian)]. EDN: ZFVVC.
41. Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В. Холангиокарциномы и таргетная терапия холангиокарциномы. Медицинский совет. 2021; (20): 101–109. [Gritskovich A.A., Gurmikov B.N., Baitman T.P., Shipilova A.N., Paichadze A.A., Zhao A.V. Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma. Medical Council. 2021; (20): 101–109. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-20-101-109. EDN: ZJCNVU.
42. Fritsch R. Durvalumab Plus Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer Treatment: Insights from the TOPAZ-1 Trial. healthbook TIMES Onco Hema. 2024; 21(3): 48–55. doi: 10.36000/HBT.OH.2024.21.157.
43. Greden T.F., Schwabe R., Bardeesy N., Ma L., Goyal L., Kelley R.K., Wang X.W. Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023; 20: 349–65. doi: 10.1038/s41575-022-00741-4.
44. Ji G.W., Xu Z.G., Cao S.Y., Wang K., Wang X.H. [Current status and future perspectives on the methods of prognosis evaluation for intrahepatic cholangiocarcinoma]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2023; 61(6): 467–73. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20221008-00424.
45. Yuan Z.G., Zeng T.M., Tao C.J. Current and emerging immunotherapeutic approaches for biliary tract cancers. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2022; 21(5): 440–49. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.08.015.
46. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению биллиарного рака. Злокачественные опухоли. 2021; 11(3S2-1): 452–67. [Breder V.V., Bazin I.S., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. Practical recommendations for the drug treatment of biliary cancer. Malignant tumors. 2021; 11(3S2-1): 452–67. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-26. EDN: BHVLVM.
47. Бредер В.В., Ледин Е.В., Чубенко В.А., Орлова Р.В., Петкау В.В., Покатаев И.А. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы. Современная онкология. 2022; 24(4): 407–12. [Breder V.V., Ledin E.V., Chubenko V.A., Orlova R.V., Petkau V.V., Pokataev I.A. Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: a review. Modern Oncology. 2022; 24(4): 407–12. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.4.202006. EDN: SOFWQU.
48. Wu X., Li B., Zheng C. Clinicopathologic characteristics and long-term prognosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a retrospective study. Eur J Med Res. 2023; 28(1): 132. doi: 10.1186/s40001-023-01102-w.
49. Benson A.B. 3rd, Abrams T.A., Ben-Josef E., Bloomston P.M., Botha J.F., Clary B.M., Covey A., Curley S.A., D'Angelica M.I., Davila R., Ensminger W.D., Gibbs J.F., Laheru D., Malafa M.P., Marrero J., Meranze S.G., Mulvihill S.J., Park J.O., Posey J.A., Sachdev J., Salem R., Sigurdson E.R., Sofocleous C., Vauthey J.N., Venook A.P., Goff L.W., Yen Y., Zhu A.X. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2009; 7(4): 350–91. doi: 10.6004/jncn.2009.0027.
50. Prasopdee S., Pholhelm M., Yusuk S., Tangphatsornruang S., Butthongkomvong K., Kunjantarachot A., Phanaksri T., Kulsantiwong J., Tesana S., Thitapakorn V. Investigation of Plasma Cell-Free DNA and MiRNA in Cholangiocarcinoma and Opisthorchiasis Viverrini Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2024; 25(3): 739–46. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.3.739.
51. Роженицов А.А., Коптина А.В., Митраков А.А., Шарипова Т., Цанаев И., Рыжков В.Л., Лычагин К.А., Фурина Р.Р., Митракова Н.Н. Метод диагностики онкологических заболеваний на основе анализа изображений хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов мочи. Современные технологии в медицине. 2014; 6(4): 151–59. [Rozhentsov A.A., Koptina A.V., Mitrov A.A., Sharipova T., Tsapaev I., Ryzhkov V.L., Lychagin K.A., Furina R.R., Mitrov N.N. A New Method to Diagnose Cancer Based on Image Analysis of Mass Chromatograms of Volatile Organic Compounds in Urine. Modern Technology in Medicine. 2014; 6(4): 151–59. (in Russian)]. EDN: TFSAR.
52. Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. Биомолекулярные факторы прогноза при опухоли Кляцкина. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; (5): 82–85. [Zharikov Yu.O., Kovalenko Yu.A., Chzhao A.V. Biomolecular prognostic factors in Klatskin tumor. N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2016; (5): 82–85. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia2016582-85. EDN: WANFBX.
53. Supradit K., Prasopdee S., Phanaksri T., Tangphatsornruang S., Pholhelm M., Yusuk S., Butthongkomvong K., Wongprasert K., Kulsantiwong J., Chukan A., Tesana S., Thitapakorn V. Differential circulating miRNA profiles identified miR-423-5p, miR-93-5p, and miR-4532 as potential biomarkers for cholangiocarcinoma diagnosis. Peer J. 2024; 12: e18367. doi: 10.7717/peerj.18367.
54. Prasopdee S., Tongsima S., Pholhelm M., Yusuk S., Tangphatsornruang S., Butthongkomvong K., Phanaksri T., Kunjantarachot A., Kulsantiwong J., Tesana S., Sathavornmanee T., Thitapakorn V. Biomarker potential of plasma cell-free DNA for cholangiocarcinoma. Heliyon. 2024; 10(24): e41008. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41008.
55. Supradit K., Wongprasert K., Tangphatsornruang S., Yoocha T., Sonthirod C., Pootakham W., Thitapakorn V., Butthongkomvong K., Phanaksri T., Kunjantarachot A., Klongprateepoon H., Sattavacharavech P., Prasopdee S. microRNA profiling of exosomes derived from plasma and their potential as biomarkers for Opisthorchis viverrini-associated cholangiocarcinoma. Acta Trop. 2024; 258: 107362. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107362.
56. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Молекулярно-генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. Успехи молекулярной онкологии 2019; 6(1): 37–43. [Gurmikov B.N., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A., Zhao A.V. Molecular genetic aspects of intrahepatic cholangiocellular cancer: review of the literature. Advances in Molecular Oncology. 2019; 6(1): 37–43. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-37-43. EDN: NEHEGY.
57. Бухарина А.Б., Пенто А.В., Симановский Я.О., Никифоров С.М. Масс-спектрометрия летучих органических соединений при ионизации излучением лазерной плазмы. Квантовая электроника. 2021; 51(5): 393–99. [Bukharina A.B., Pento A.V., Simanovsky Ya.O., Nikiforov S.M. Mass spectrometry of volatile organic compounds during ionization by laser plasma radiation. Quantum Electronics. 2021; 51(5): 393–99. (in Russian)]. EDN: OCIUAW.
58. Хмелевская Е.С., Перина Е.А., Буйко Е.Е., Уфандеев А.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Байков А.Н., Парочкина Е.В., Удут Е.В. Прецизионная медицина в онкологии: роль и перспективы масс-спектрометрии. Бюллетень сибирской медицины. 2024; 23(2): 162–82. [Khmelevskaya E.S., Perina E.A., Buyko E.E., Ufandeev A.A., Kaidash O.A., Ivanov V.V., Baikov A.N., Parochkina E.V., Udu E.V. Precision medicine in oncology: role and prospects of mass spectrometry. Bulletin of Siberian Medicine. 2024; 23(2): 162–82. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-162-182. EDN: NGTJEW.
59. Трифонов С.А., Коваленко Ю.А., Савельева Т.В., Глотов А.В., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В., Чугунов А.О. Внутрипротоковая папиллярная опухоль желчного протока на фоне описторхоза: клиническое наблюдение. Хирург. 2023; 1–2: 45–52. [Trifonov S.A., Kovalenko Yu.A., Savelyeva T.V., Glotov A.V., Gurmikov B.N., Zhao A.V., Chugunov A.O. Intraductal papillary tumor of the bile duct against the background of opisthorchiasis: a clinical observation. Surgeon. 2023; 1–2: 45–52. (in Russian)]. doi: 10.33920/med-15-2301-06. EDN: NCQAWZ.

Поступила/Received 18.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 08.08.2025

Принята к публикации/Accepted 20.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Владимир Владимирович, кандидат биологических наук, доцент, руководитель центра доклинических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3326-729X.

Комкова Татьяна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1622-2356.

Перина Екатерина Александровна, младший научный сотрудник, центр доклинических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4273-8228.

Петров Лев Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-9598-3748.

Удут Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-6104-4782.

Хмелевская Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник центра биологических исследований и биоинженерии ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1776-4149.

ВКЛАД АВТОРОВ

Иванов Владимир Владимирович: сбор и интерпретация данных.

Комкова Татьяна Борисовна: разработка концепции и дизайна исследования.

Перина Екатерина Александровна: статистическая обработка данных.

Петров Лев Юрьевич: написание текста статьи.

Удут Елена Владимировна: критическое редактирование с внесением важного интеллектуального содержания.

Хмелевская Екатерина Сергеевна: 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

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, заявка № 23-69-10035 от 14.11.22.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Ivanov, PhD, Associate Professor, Head of the Preclinical Research Center, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3326-729X.

Tatyana B. Komkova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases with a course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1622-2356.

Ekaterina A. Perina, Junior Researcher, Preclinical Research Center, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4273-8228.

Lev Yu. Petrov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases with a course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9598-3748.

Elena V. Udut, MD, DSc, Head of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6104-4782.

Ekaterina S. Khmelevskaya, MD, PhD, Researcher, Center for Biological Research and Bioengineering of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1776-4149.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir V. Ivanov: data collection and interpretation.

Tatyana B. Komkova: study concept and design development.

Ekaterina A. Perina: statistical data processing.

Lev Yu. Petrov: manuscript writing.

Elena V. Udut: critical revision with the addition of important intellectual content.

Ekaterina S. Khmelevskaya: manuscript drafting.

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

Funding

The work was supported by the Russian Science Foundation, application No. 23-69-10035 dated 11/14/2022.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-180-189
УДК: 616.329+616.33]-006.6



Для цитирования: Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Глумнушина Д.В., Валеева Р.Р., Руденко М.С., Мартынов А.А., Анохина Е.П., Пономаренко А.М. Три редких клинических случая одновременного развития плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 180–189. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-180-189

For citation: Toneev E.A., Dengina N.V., Glumnushina D.V., Valeeva R.R., Rudenko M.S., Martynov A.A., Anokhina E.P., Ponomarenko A.M. Concurrent incidence of esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma: a report of three cases. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 180–189. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-180-189

ТРИ РЕДКИХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ ОДНОВРЕМЕННОГО РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА

Е.А. Тонеев^{1,2}, Н.В. Деньгина¹, Д.В. Глумнушина², Р.Р. Валеева²,
М.С. Руденко³, А.А. Мартынов¹, Е.П. Анохина¹, А.М. Пономаренко¹

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

³ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

Россия, 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29

Аннотация

Одновременное возникновение плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка – крайне редкое явление, обладающее высокой степенью опасности. Это обусловлено агрессивным течением данных заболеваний, а также отсутствием в мировой медицинской практике единого подхода к их лечению. **Цель исследования** – анализ уникальных случаев сочетанного возникновения плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка с целью разработки эффективной стратегии лечения. **Материал и методы.** Представлено 3 клинических случая одновременного развития плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка у пациентов, получавших лечение в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, и ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. Пациентам проведены хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия. **Результаты.** Первично-множественный синхронный плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома желудка представляют собой сложную клиническую задачу, требующую вмешательства мультидисциплинарной команды специалистов. Химиолучевая терапия с использованием схемы FOLFOX продемонстрировала хорошую переносимость и позволила достичь удовлетворительного клинического ответа со стороны опухолей обеих локализаций. **Заключение.** Комплексный подход, включающий хирургическое лечение и химиолучевую терапию по схеме FOLFOX, позволяет эффективно бороться со злокачественными образованиями пищевода и желудка.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, аденокарцинома желудка, лечение рака пищевода и желудка, химиолучевая терапия рака пищевода, FOLFOX.

CONCURRENT INCIDENCE OF ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND GASTRIC ADENOCARCINOMA: A REPORT OF THREE CASES

E.A. Toneev^{1,2}, N.V. Dengina¹, D.V. Glumnushina², R.R. Valeeva²,
M.S. Rudenko³, A.A. Martynov¹, E.P. Anokhina¹, A.M. Ponomarenko¹

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

²Ulyanovsk State University
42, Lva Tolstogo St., Ulyanovsk, 432017, Russia

³Sverdlovsk Regional Oncology Center
29, Soboleva St., Ekaterinburg, 620036, Russia

Abstract

The purpose of the study was to investigate rare cases of concurrent incidence of esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma to develop an effective treatment strategy. **Material and Methods.** Herein, we present a report of three cases of simultaneous occurrence of esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma treated at the Regional Clinical Oncology Center in Ulyanovsk and Sverdlovsk Regional Oncology Center in Yekaterinburg. The patients underwent surgery, chemotherapy and radiation therapy. **Results.** Synchronous esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma pose significant treatment challenges, necessitating a multidisciplinary team of specialists. Chemoradiotherapy with the FOLFOX regimen demonstrated favorable tolerability and satisfactory clinical response. **Conclusion.** A multimodal approach, involving surgery and chemoradiotherapy with the FOLFOX scheme, may be a valuable option for the treatment of patients with synchronous esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma.

Key words: squamous cell carcinoma of the esophagus, gastric adenocarcinoma, treatment of esophageal and gastric cancers, chemoradiotherapy of esophageal cancer, FOLFOX.

Введение

Рак желудка (РЖ) в течение длительного времени занимает ведущее положение в структуре онкологических заболеваний, с неблагоприятным прогнозом при несвоевременном выявлении. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2022 г., рак желудка входит в число наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимая 5-е место. На его долю ежегодно приходится 969 тыс. новых случаев. По уровню смертности РЖ занимает также 5-е место. Рак пищевода (РП) занимает 11-е место по частоте и 7-е место в структуре летальности среди всех злокачественных новообразований [1]. Синхронное развитие злокачественного процесса в пищеводе и желудке является редким клиническим случаем и затрудняет выбор тактики лечения, т.к. ввиду их разного гистологического строения на данный момент не существует унифицированного подхода [2–4]. В современной литературе представлено крайне мало исследований, посвященных клинике и лечению данной категории больных [5].

Согласно данным S.K. Lim et al. [6], прогноз в такой клинической ситуации определяется стадией опухоли на момент постановки диагноза, типом лечения, а также необходимостью проведения дифференциальной диагностики между первичной карциномой и метастатическим поражением.

В последнем случае прогноз, как правило, менее благоприятный.

В нашем клиническом наблюдении мы приводим 3 случая лечения плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка в двух региональных онкологических центрах.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент 3., 1958 г.р., в мае 2024 г. обратился в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, с жалобами на затруднение прохождения грубой пищи. Считает себя больным в течение 1 мес. При ЭГДС, выполненной по месту жительства, выявлено новообразование пищевода. Направлен в ГУЗ ОКОД г. Ульяновска.

Объективный статус при обращении: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, оценка по шкале ECOG – 0 баллов. Сопутствующая патология не выражена. Индекс Чарлсона – 4 балла. По данным ЭГДС пищевод свободно проходит, на расстоянии 32 см от резцов определяются бугристые разрастания слизистой пищевода, суживающие просвет на 1/3, протяженностью около 2 см. Кардия смыкается, в нижней и средней части тела желудка, ближе к большой кривизне, образование до 5 см, с налетом фибрина. С опухоли пищевода и желудка взята биопсия.

Гистологическое заключение. Биопсия из пищевода: умеренно дифференцированный плоско-

клеточный ороговевающий рак, с выраженной цитологической атипией опухолевых клеток и менее упорядоченным их расположением, с наличием единичных патологических митозов, визуализируются жемчужины кератина; в строме отмечается умеренно выраженная перитуморальная лимфоцитарная инфильтрация. Биопсия из желудка: в собственной пластинке слизистой оболочки обнаружен рост тубулярной аденокарциномы, представленной плотной скученностью деформированных расширенных и ветвящихся желез разного диаметра, выстланных клетками кубической формы с выраженной цитологической атипией, с бледной эозинофильной цитоплазмой, с овальными и округлыми ядрами с потерей их полярности, некоторые из них с мелкими ядрышками; визуализируются единичные патологические митозы.

По данным МСКТ органов грудной и брюшной полости, малого таза с контрастным усилением: опухоль средней трети пищевода, протяженностью 48 мм, паразофагеальные и медиастинальные лимфоузлы не изменены (рис. 1). Задняя стенка желудка на протяжении 4 см утолщена



Рис. 1. На КТ-сканах органов грудной клетки до лечения (сагиттальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,0 мм) с контрастным усилением определяется неравномерное утолщение стенок средней трети пищевода, протяженностью 48 мм, просвет пищевода сужен, прослеживается фрагментарно. Определяются единичные паразофагеальные лимфоузлы, размерами до 13×15 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Chest CT scans performed before treatment (sagittal plane, soft tissue window, slice thickness of 1.0 mm) with contrast enhancement demonstrate uneven thickening of the walls of the middle third of the esophagus (48 mm long), narrowing of the esophageal lumen, and enlargement of paraesophageal lymph nodes to 13x15 mm. Note: created by the authors

до 11 мм, патологически измененных лимфоузлов не выявлено (рис. 2).

На мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта установлен диагноз: Первично-множественный рак (ПМР): Рак средней трети пищевода cT2N1M0, II стадия; Рак тела желудка cT3N0M0, IIB стадия. На первом этапе лечения назначена химиолучевая терапия с использованием схемы FOLFOX (оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолиат в дозе 400 мг/м² в 1-й день + фторурацил в дозе 400 мг/м² внутривенный болюс в 1-й день + фторурацил в дозе 2400 мг/м² (по 1200 в сут) 46-часовая внутривенная инфузия в 1–2-й дни; цикл 14 дней). С июня по август 2024 г. проведен курс радиотерапии, РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр на фоне 2 курсов химиотерапии. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) плюс равномерное расширение PTV на 0,7 см, на аппарате TomoTherapy HDA с ежедневной визуализацией. В поле облучения также включены зона опухолевого поражения желудка и лимфоузлов малой кривизны и области чревного ствола. Лечение перенес удовлетворительно, из негематологических осложнений отмечалось нарастание дисфагии до II степени, нутритивный статус скорректирован нутритивной поддерж-

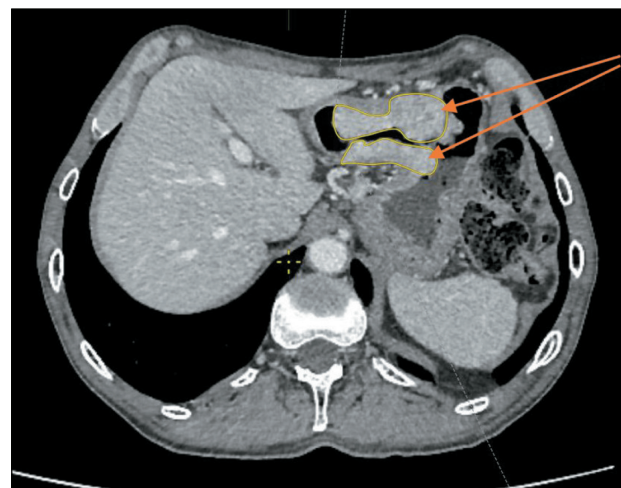


Рис. 2. На КТ-сканах органов брюшной полости до лечения (аксиальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,2 мм), в портальную фазу определяется неравномерное полуциркулярное утолщение стенок нижней трети тела и антрального отдела желудка на участке протяженностью до 63 мм с признаками патологического накопления контрастного вещества.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Abdominal CT scans (axial plane, soft tissue window, 1.2 mm slice thickness) in the portal phase reveal an uneven semicircular thickening of the walls of the lower third of the body and the antrum of the stomach in an area extending up to 63 mm with signs of pathological accumulation of contrast agent.

Note: created by the authors

кой (сипинг), при завершении лечения дисфагия 0 степени. Из гематологической токсичности отмечалась лейкопения III степени после первого курса ХТ, которая скорректирована приемом Г-КСФ. После второго курса ХТ гематологических осложнений не отмечено. Химиолучевую терапию перенес удовлетворительно. При контрольной МСКТ органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением после завершения лечения в пищеводе опухоль не определяется. В портальную фазу в структуре стенки желудка по малой кривизне и задней стенке желудка имеется неравномерное утолщение стенок до 7–8 мм, единичные увеличенные до 10–12 мм

лимфоузлы вдоль малой кривизны желудка без признаков накопления контраста (рис. 3, 4). При ЭГДС в пищеводе определяется линейный рубец, с налетом фибрина, биопсия, в желудке опухоль прежних размеров, с незначительным налетом фибрина, биопсия. Гистологическое заключение. Биопсия из пищевода: детрит, опухолевые клетки не определяются. Биопсия из желудка: детрит, определяются единичные опухолевые клетки.

На мультидисциплинарном консилиуме, с участием торакального хирурга, радиотерапевта, химиотерапевта, пациенту предложено оперативное вмешательство, от которого он категорически отказался. Принято решение о продолжении лекарственной терапии по прежней схеме FOLFOX до 12 курсов, с оценкой объективного ответа, далее обсудить вопрос о поддерживающем режиме ХТ капецитабином в дозе 2 000 мг/м² в сут. На момент написания статьи пациент

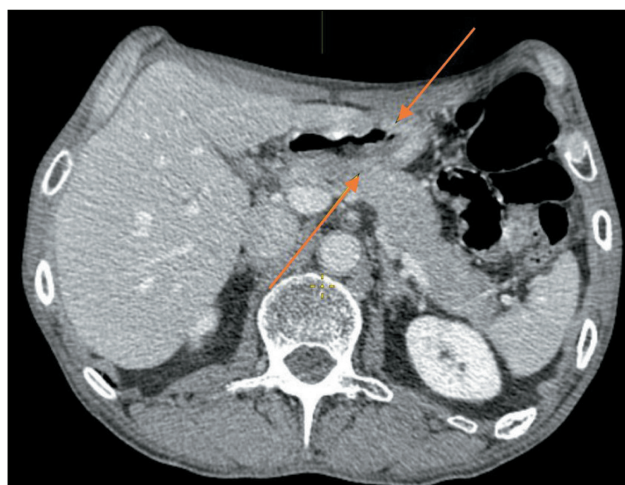


Рис. 3. На КТ-сканах органов брюшной полости (аксиальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,2 мм) в портальную фазу в области ранее описываемой опухоли стенки не утолщены, дополнительных образований не определяется.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Abdominal CT scans before treatment (axial plane, soft tissue window, 1.2 mm slice thickness), in the portal phase, show that in the area of the previously described tumor, the walls are not thickened, no additional lesions are detected. Note: created by the authors

получил 12 курсов ХТ, значимых нежелательных явлений (НЖЯ) не отмечалось.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Ш., 1956 г.р., обратился в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, в феврале 2023 г. по поводу новообразования пищевода, выявленного по месту жительства, с жалобами на умеренную дисфагию. Семейный анамнез – у матери рак желудка. Объективное состояние: ECOG – 1 балл. Сопутствующая патология не выражена. Индекс Чарльсона – 5 баллов. По данным ЭГДС от февраля 2023 г. в пищеводе, на расстоянии 28 см от резцов, определяется язва, размером около 1 см, с налетом фибрина. На задней стенке тела желудка определяется язва овальной формы, размером 4×3 см. Дно плотное, бугристое, покрыто фибрином, края с выраженной инфильтрацией.

Гистологическое заключение. Биопсия из пищевода: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак. Биопсия из желудка: тубулярная аденокарцинома high-grade, представленная железистыми структурами с изменениями в виде солидных и криброзных комплексов, с выраженным



Рис. 4. На КТ-сканах органов грудной клетки (сагиттальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,2 мм) с контрастным усилением состояние после химиолучевой терапии на область средней трети пищевода. На месте ранее определяемого утолщения стенок просвет пищевода свободный, стенки не утолщены, просвет пищевода прослеживается.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Contrast-enhanced chest CT scans (sagittal plane, soft tissue window, 1.2mm slice thickness) after chemoradiation therapy show that the wall thickness and potential narrowing are no longer present. Note: created by the authors



Рис. 5. На КТ-сканах органов грудной клетки до лечения (сагиттальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 2,6 мм) в портальную фазу определяется неравномерное утолщение стенки средней трети пищевода с признаками патологического накопления контрастного вещества, в прилежащей клетчатке патологически измененные лимфатические узлы. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Chest CT scans before treatment (sagittal plane, soft tissue window, 2.6 mm slice thickness) in the portal phase reveal an uneven thickening of the wall of the middle third of the esophagus with signs of pathological accumulation of contrast agent, pathologically altered lymph nodes in the adjacent tissue.

Note: created by the authors

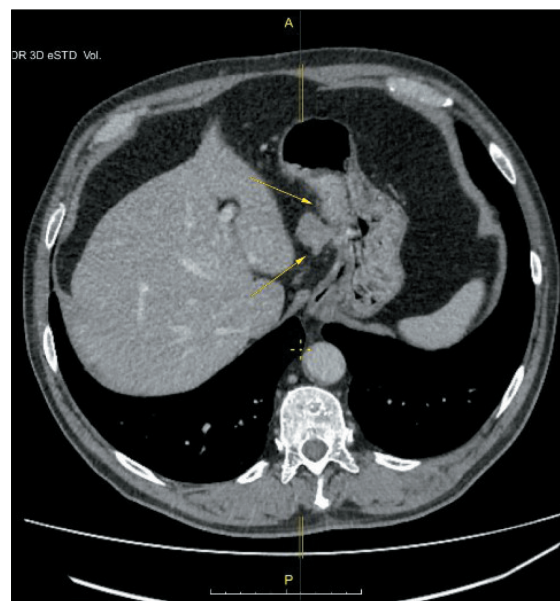


Рис. 6. На КТ-сканах органов брюшной полости до лечения (аксиальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 2,5 мм) в портальную фазу в структуре стенки желудка по малой кривизне участок утолщения стенки за счет образования, распространяющегося за пределы серозной оболочки в прилежащую клетчатку, при контрастном усилении накапливает контрастное вещество. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Abdominal CT scans before treatment (axial plane, soft tissue window, 2.5 mm slice thickness), in the portal phase show that in the structure of the stomach wall along the lesser curvature, there is an area of wall thickening due to a lesion extending beyond the serous membrane into the adjacent tissue, accumulation of the contrast agent. Note: created by the authors

ядерным плеоморфизмом и высоким соотношением ядра и цитоплазмы, в большинстве клеток видны ядрышки; наблюдается повышенная митотическая активность с атипичными формами.

По данным МСКТ органов грудной и брюшной полости, малого таза с контрастным усилением имеются признаки рака тела желудка с метастазами в регионарные лимфатические узлы (рис. 5, 6). Проведен мультидисциплинарный консилиум с участием торакального хирурга, радиотерапевта, химиотерапевта, установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак: Рак средней трети пищевода II стадии cT2N0M0; Рак тела желудка cT3N0M0 IVB стадии.

С учетом клинической картины принято решение о проведении химиолучевой терапии по схеме FOLFOX (оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолиат в дозе 400 мг/м² в 1-й день + фторурацил в дозе 400 мг/м² внутривенный болюс в 1-й день + фторурацил в дозе 2400 мг/м² (по 1200 в сут) 46-часовая внутривенная инфузия в 1–2-й дни; цикл 14 дней). Далее обсудить вопрос об оперативном лечении. С марта по апрель 2023 г. проведено химиолучевое лечение: РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр на фоне 2 курсов химиотерапии на область опухоли средней трети пищевода и параэзофаге-

альной клетчатки, а также опухолевый конгломерат малой кривизны и области чревного ствола. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) плюс равномерное расширение PTV на 0,5 см на аппарате TomoTherapy HDA с ежедневной визуализацией. Лечение перенес удовлетворительно, из негематологических осложнений отмечалось нарастание дисфагии до III степени, нутритивный статус скорректирован нутритивной поддержкой (сипинг), при завершении лечения дисфагия была на уровне I степени. Гематологической токсичности не отмечалось.

При контрольном обследовании через 3 мес по данным МСКТ органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением, ЭГДС зарегистрирована стабилизация процесса. При повторной биопсии в пищеводе опухоль не определяется, в желудке – разрозненные опухолевые комплексы на фоне фиброзной ткани. От предложенного оперативного вмешательства пациент категорически отказался.

Мультидисциплинарным консилиумом принято решение о проведении еще 6 курсов ХТ по

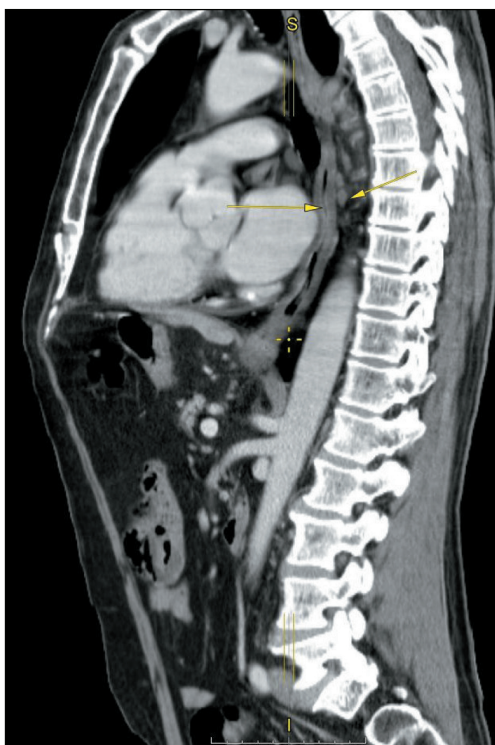


Рис. 7. На КТ-сканах органов грудной клетки (сагиттальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,2 мм) в портальную фазу после химиолучевого лечения на месте ранее определяемого утолщения стенок средней трети пищевода толщина стенки не изменена (по сравнению с другими отделами), участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Chest CT scans (sagittal plane, soft tissue window, 1.2 mm slice thickness) in the portal phase after chemoradiotherapy show no change in the site of the previously revealed thickening of the walls of the middle third of the esophagus (compared with other sites); no areas of pathological accumulation of contrast agent are seen. Note: created by the authors

схеме FOLFOX. После ее завершения проведены ФГДС и биопсия участка прежней опухоли пищевода и тела желудка; в пищеводе – без признаков опухолевого роста, в желудке – аденокарцинома. Выполнена ПЭТ/КТ всего тела с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, выявлена область патологического накопления радиофармпрепарата ($\text{SUV}_{\text{max}}=6,8$) в проекции задней стенки тела желудка. Очаг соответствует визуализируемому утолщению стенки желудка по данным МСКТ. Регионарные лимфатические узлы без признаков увеличения и патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), данных за гематогенные метастазы не получено.

Проведен повторный консилиум, от оперативного вмешательства пациент отказался. Назначен капецитабин в дозе 2000 мг/м^2 в сут в 2 приема в течение 14 дней, цикл – 1 раз в 21 день до неприемлемой переносимости или токсичности. Получил 12 циклов химиотерапии в монорежиме, при контрольной МСКТ органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением (14.11.24):

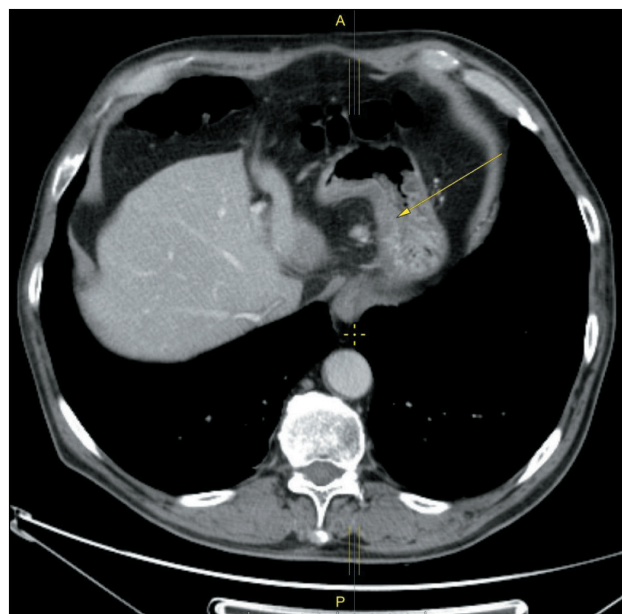


Рис. 8. На КТ-сканах органов брюшной полости (аксиальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,2 мм) в портальную фазу после химиолучевого лечения в структуре стенки желудка по малой кривизне на месте ранее определяемого образования дополнительных образований не выявлено, признаков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. Abdominal CT scans (axial plane, soft tissue window, slice thickness 1.2 mm), in the portal phase after chemoradiotherapy show no additional lesions in the structure of the stomach wall along the lesser curvature; no signs of pathological accumulation of contrast agent are not seen. Note: created by the authors

признаки утолщения стенок пищевода без признаков накопления контраста, фиброзные изменения в легких, постлучевой фиброз. Неравномерное утолщение стенок желудка, признаки жировой дистрофии печени и поджелудочной железы (рис. 7, 8). При сравнении с исследованием от июля 2024 г. – без динамики.

По данным ФГДС: на 30 см от края резцов в пищеводе определяется белый звездчатый рубец, на задней стенке тела желудка – язва овальной формы, размером $4 \times 3 \text{ см}$. Дно плотное, бугристое, покрыто фибрином, края с выраженной инфильтрацией. Лечение переносит удовлетворительно, НЖЯ не отмечается. От оперативного лечения пациент вновь отказался. Консультирован химиотерапевтами, рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме, контрольные обследования через 3 мес. На момент написания статьи объективное состояние оценивается как ECOG 0–1 балла. Лечение переносит удовлетворительно.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент М., 1956 г.р., обратился в январе 2021 г. в ГАУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, по поводу новообразования пищевода, выявленного по месту жительства, с жалобами на дисфагию I степени в течение 3 мес. Объективное состояние: ECOG –

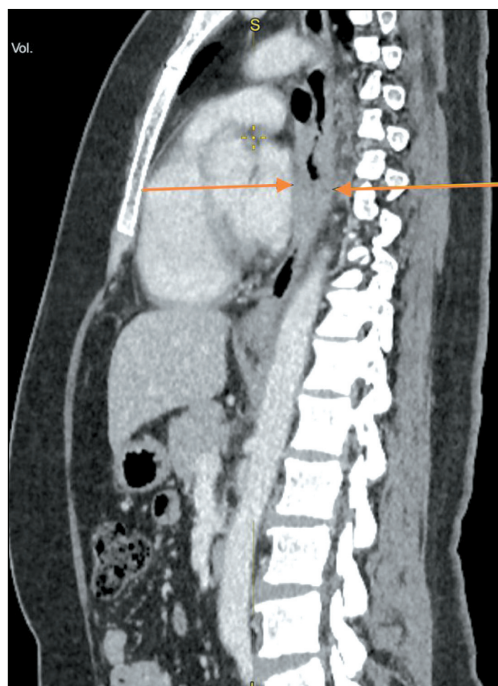


Рис. 9. На КТ-сканах органов грудной клетки (сагиттальная плоскость, мягкотканое окно, толщина среза 1,0 мм) с контрастным усилением определяется неравномерное утолщение стенок средней трети пищевода, протяженностью 52 мм, просвет пищевода сужен, прослеживается фрагментарно.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 9. Contrast-enhanced chest CT scans (sagittal plane, soft tissue window, 1.0 mm slice thickness) reveal an uneven thickening of the walls of the middle third of the esophagus in a 52 mm long, the lumen of the esophagus is narrowed, fragmentary. Note: created by the authors

1 балл. Индекс Чарлсона – 4 балла. При ЭГДС пищевод свободно проходим, на расстоянии 30 см от резцов определяются бугристые разрастания слизистой пищевода, незначительно суживающие просвет на 2/3, протяженностью около 1 см. Далее осмотр невозможен ввиду стеноза. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. По данным рентгеноскопии пищевода и желудка: акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходим до уровня средней трети, где происходит задержка контраста на протяжении 3 см. Далее контраст проходит, кардия смыкается, желудок осмотрен не полностью. По данным МСКТ органов грудной и брюшной полости, малого таза с контрастным усилением: опухоль пищевода, протяженностью 52 мм, параззофагеальные медиастинальные и лимфоузлы не изменены (рис. 9). На основании результатов обследования выставлен диагноз: Рак нижней трети пищевода cT2N0M0 II стадии.

Пациент от химиолучевого лечения отказался, на хирургическое вмешательство согласен. После предоперационной подготовки в плановом порядке проведено хирургическое вмешательство, которое планировалось в объеме гастрэктомии с субтотальной резекцией пищевода с одномоментной

пластикой толстой кишки, двухзональной лимфодиссекцией. При выполнении лапаротомии для формирования трансплантата из большой кривизны желудка выявлена опухоль малой кривизны желудка, ввиду чего интраоперационно изменена тактика хирургического вмешательства. Выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2, далее из левой половины ободочной кишки на *a. colica media* сформирован трансплантат и из правостороннего торакотомного доступа сформирован внутривисцеральный анастомоз на уровне непарной вены. Проксимальный конец толстой кишки анастомозирован с культей ДПК.

Послеоперационный период осложнился несостоятельностью дуоденотрансверзоанастомоза, перитонитом, в связи с чем выполнена релапаротомия, разобщение дуоденотрансверзоанастомоза, формирование еюнотрансверзоанастомоза, лапаростомия. Далее проведено еще 3 релапаротомии. Пациент проходил длительное лечение в условиях реанимационного отделения с продленной ИВЛ и формированием трахестомы. Из стационара выписан в удовлетворительном состоянии на 114-е сут после первой операции. По данным контрольной МСКТ органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением и ЭГДС через 40 мес признаков прогрессирования не выявлено. На момент написания статьи пациент жив, объективное состояние: ECOG–1 балл, социально активен.

Обсуждение

Одновременное развитие злокачественных новообразований в пищеводе и желудке – редкое явление, требующее мультидисциплинарного подхода [7]. В данный момент не существует единого подхода к лечению пациентов с такой патологией [8]. Частота встречаемости подобной комбинации, по данным крупного исследования X. Li et al., в которое включено 10 783 пациента, составляет 0,38 % [9]. В нашей работе проведен анализ за 3 года по двум реестрам онкологических диспансеров Ульяновской и Свердловской областей и выявлено, что частота первично-множественного синхронного плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка составила 0,21 % (три на 1 427 случаев первично выявленного плоскоклеточного рака пищевода). A. Vogt et al. в 2017 г. [10] провели крупное исследование и определили, что частота первично-множественных опухолей составляет 2–17 %. При этом установлено, что разработка стратегии терапии для пациентов, страдающих от опухолей различных локализаций и гистологических форм, является непростой задачей, не допускающей компромиссов в стремлении к успешному лечению всех опухолей.

Существуют сложности в диагностике опухолей желудка при заболевании пищевода, т.к. часто желудок недоступен для эндоскопического исследова-

дования [11]. В нашем наблюдении № 3 только интраоперационно удалось выявить новообразование желудка, что существенно изменило объем операции. Ведущим методом выявления первично-множественных опухолей считается ПЭТ/КТ, которая демонстрирует высокую чувствительность [12]. В нашем исследовании у двух неоперированных пациентов ПЭТ/КТ выполнена на более позднем этапе, для исключения генерализации опухолевого процесса на фоне проводимого лечения.

Стратегия лечения представленных пациентов была определена на мультидисциплинарном консилиуме, включающем торакальных хирургов, клинических онкологов и радиотерапевтов. В первых двух клинических наблюдениях выбрана стратегия химиолучевого лечения с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX с включением в поле облучения опухолей пищевода и желудка с захватом увеличенных лимфоузлов. В дальнейшем в связи с отказом пациентов от операции назначена поддерживающая химиотерапия капецитабином. В третьем случае выполнено хирургическое вмешательство «upfront» в связи с отказом пациента от консервативного лечения. Возможно, при подозрении на наличие опухоли в желудке данный подход был бы скорректирован, но РЖ выявлен интраоперационно, в связи с чем тактика изменена на этапе хирургического лечения.

Выбор в двух клинических наблюдениях схемы химиотерапии FOLFOX при одновременной химиолучевой терапии обусловлен доказанной эффективностью в ранее проведенных (в том числе и собственных) исследованиях [13]. Т. Kadono et al. в своем исследовании продемонстрировали 16,2 % полных ответов у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода при проведении ХЛТ с FOLFOX, с приемлемой переносимостью и наличием минимальных осложнений [14]. Т. Conroy et al. (исследование PRODIGE5/ACCORD17) показали, что применение FOLFOX в составе химиолучевой терапии обеспечивает сопоставимую эффективность по сравнению с классической комбинацией

цисплатина и фторурацила при меньшей токсичности [15].

Таким образом, наши два наблюдения из трех, в которых пациентам проведено химиолучевое лечение обеих локализаций с химиотерапией FOLFOX, демонстрируют приемлемые результаты. Полный клинический ответ в двух случаях при плоскоклеточном раке пищевода, а также ранее проведенные немногочисленные исследования позволяют рассматривать его как возможный перспективный вариант лечения при первично-множественных опухолях пищевода и желудка, а также при «изолированном» раке желудка [16, 17]. Использование хирургического подхода в объеме эзофагогастрэктомии и ее эффективность были продемонстрированы во многих исследованиях [18, 19].

В одном наблюдении пациент оперирован в указанном объеме, через 3,5 года не было признаков прогрессирования. Х. Li et al. показано, что у 26 оперированных пациентов с эзофагогастрэктомиями на первом этапе получены лучшие результаты выживаемости, чем при хирургическом вмешательстве «upfront» по каждой нозологии по отдельности (рак желудка или рак пищевода) [9]. В двух случаях пациенты от операции отказались в пользу консервативного лечения, при этом получены приемлемые результаты контроля опухолевого процесса. Таким образом, выбор стратегии лечения синхронного плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы желудка является сложной клинической задачей, т.к. врач должен учитывать много факторов, в том числе и решение пациента.

Заключение

Первично-множественный синхронный плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома желудка представляют собой сложную клиническую проблему, которая требует участия мультидисциплинарной команды. Химиолучевая терапия с применением схемы FOLFOX хорошо переносима и позволяет достичь удовлетворительного клинического ответа со стороны опухолей обеих локализаций.

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. Zhan X, He L., Song K., Cao S., Meng E., Wang Y. Case Report: Triple Primary Malignant Tumors of the Esophagus, Stomach, and Colon in a Patient With Genetic Analysis. *Front Genet.* 2021; 12: 676497. doi: 10.3389/fgene.2021.676497.
3. Cui Y., Ren W., Du X., Yang L., Tan B. Research Progress of Multiple Primary Malignancies Associated With Esophageal Cancer. *Cancer Control.* 2023; 30: 10732748231176641. doi: 10.1177/10732748231176641.
4. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. *Сибирский онкологический журнал.* 2013; (3): 40–42. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology.* 2013; (3): 40–42. (in Russian)]. EDN: RQACBD.
5. Hirao M., Katada C., Yokoyama T., Yano T., Suzuki H., Furue Y., Yamamoto K., Doyama H., Koike T., Tamaoki M., Kawata N., Kawahara Y.,

Katagiri A., Ogata T., Yamanouchi T., Kiyokawa H., Kawakubo H., Konno M., Ishikawa H., Yokoyama A., Muto M. Metachronous primary gastric cancer after endoscopic resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Gastric Cancer.* 2023; 26(6): 988–1001. doi: 10.1007/s10120-023-01413-1.

6. Lim S.K., Sampson C.C., Warner O.G. Simultaneous primary carcinomas—a report of three cases. *J Natl Med Assoc.* 1981; 73(5): 413–17.

7. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Мартынов А.А., Фирстов А.А. Хирургическое и комплексное лечение больных раком грудного отдела пищевода в региональном онкологическом центре. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2023; 65(5): 579–88. [Toneev E.A., Pikin O.V., Martynov A.A., Firsov A.A. Surgical and multimodality treatment of patients with cancer of the thoracic esophagus in the regional oncology center. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2023; 65(5): 579–88. (in Russian)]. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588. EDN: IAWKZU.

8. Рябов А.Б., Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Колобаев И.В., Чайка А.В., Вашихмадзе Л.А., Мамонтов А.С., Пикин О.В. Непосредственные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021; 10(6): 19–28. [Ryabov A.B., Khomyakov V.M.,

Sobolev D.D., Kolobaev I.V., Chayka A.V., Vashakmadze L.A., Mamontov A.S., Pikin O.V. Immediate results of surgical and combined treatment in patients with thoracic esophageal cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2021; 10(6): 19–28. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20211006118. EDN: OFMRDR.

9. Li X., Lin S., Zhang Y., Wang H. Synchronous primary esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma: analysis of 41 cases treated in a single institution. Sci Rep. 2015; 5: 13335. doi: 10.1038/srep13335.

10. 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.

11. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., Рябов А.Б., Мартынов А.А., Гальчин А.В., Исаев Д.Н., Фирстов А.А., Прохоров Д.Д. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 84–95. [Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., Ryabov A.B., Martynov A.A., Galchin A.V., Isaev D.N., Firstov A.A., Prohorov D.D. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 84–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95. EDN: CZVAAV.

12. Luo Z.H., Qi W.L., Jin A.F., Liao F.X., Liu Q., Zeng Q.Y. The role of 18F-FDG PET/CT in patients with synchronous multiple primary malignant neoplasms occurring at the same time. Front Oncol. 2022; 12: 1068055. doi: 10.3389/fonc.2022.1068055.

13. Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Шагдалеев Р.Ф., Прохоров Д.Д., Мартынов А.А., Анохина Е.П. Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX. Медицинский совет. 2024; 18(21): 62–69. [Toneev E.A., Dengina N.V., Shagdaleev R.F., Prokhorov D.D., Martynov A.A., Anokhina E.P. The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen. Medical Advice. 2024; 18(21): 62–69. (in Russian)]. doi: 10.21518/ms2024-527. EDN: CMVUJR.

14. Kadono T., Yamamoto S., Hirose T., Ikeda G., Ohara A., Itoyama M., Yokoyama K., Honma Y., Hashimoto T., Sekine S., Ishiyama K., Oguma J., Daiko H., Kato K. Safety and short-term efficacy of preoperative FOLFOX therapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma

who are ineligible for cisplatin. Esophagus. 2023; 20(1): 109–15. doi: 10.1007/s10388-022-00951-4.

15. Conroy T., Galais M.P., Raoul J.L., Bouché O., Gourgou-Bourgade S., Douillard J.Y., Etienne P.L., Boige V., Martel-Lafay I., Michel P., Llacer-Moscardo C., François E., Créange G., Abdelghani M.B., Juzyna B., Bedenne L., Adenis A.; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(3): 305–14. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2. Erratum in: Lancet Oncol. 2014; 15(13): e587. Erratum in: Lancet Oncol. 2014; 15(13): e587. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71151-9.

16. Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., Мартынов А.А., Куликов В.Д., Гальчин А.В., Староконь П.М., Благовестнов Д.А., Шабает Р.М., Чошчев А., Прохоров Д.Д., Макаров М.П. Результаты химиолучевого лечения рака грудного отдела пищевода в режиме CROSS. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 103–13. [Toneev E.A., Dengina N.V., Anokhina E.P., Martynov A.A., Kulikov V.D., Galchin A.V., Starokon P.M., Blagovestnov D.A., Shabaev R.M., Choshiev A., Prokhorov D.D., Makarov P.M. Results of chemoradiotherapy with CROSS regimen for middle third esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 103–13. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113. EDN: VZWDFY.

17. Yoshii T., Hara H., Asayama M., Kumekawa Y., Miyazawa S., Takahashi N., Matsushima T., Shimizu S., Saito Y. Chemoradiotherapy with FOLFOX for esophageal squamous cell cancer with synchronous rectal cancer: Four case reports and a literature review. Mol Clin Oncol. 2020; 12(1): 23–30. doi: 10.3892/mco.2019.1945.

18. Ferreira R.P., Bussyguin D.S., Trombetta H., Melo V.J.D., Ximenez D.R., Preti V.B., Valladares G.C.G., Tomasich F.D.S., Abreu P. Treatment of esophageal cancer: surgical outcomes of 335 cases operated in a single center. Rev Col Bras Cir. 2021; 48: e20202723. doi: 10.1590/0100-6991e-20202723.

19. Jiang R., Wang Y., Xu J., Chen Z., Pang L. Reconstruction using the colon or jejunum in patients with synchronous advanced esophageal and gastric cancers: a retrospective study from a single institutional database. BMC Surg. 2023; 23(1): 175. doi: 10.1186/s12893-023-02072-w.

Поступила/Received 30.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 08.08.2025

Принята к публикации/Accepted 15.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия); доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2236-3277. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Деньгина Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая радиологическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Глумнушина Дарья Валериевна, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0000-3679-7187.

Валеева Рания Рафаэлевна, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0003-5540-9102.

Руденко Максим Сергеевич, заведующий отделением торакальной онкологии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург, Россия). ORCID: 0000-0003-0355-807X.

Мартынов Александр Александрович, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6726-7147. ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Анохина Екатерина Павловна, онколог отделения химиотерапии № 1, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7287-5667. ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Пономаренко Анна Михайловна, рентгенолог отделения рентгенодиагностики, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-1190-3112.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: разработка концепции и дизайна исследования.

Деньгина Наталья Владимировна: разработка концепции и дизайна исследования.

Глумнушина Дарья Валериевна: подготовка текста, редактирование.

Валеева Рания Рафаэлевна: подготовка текста, редактирование.

Руденко Максим Сергеевич: сбор и обработка материалов, написание текста.

Мартынов Александр Александрович: сбор и обработка материалов, написание текста.

Анохина Екатерина Павловна: сбор и обработка материалов, написание текста.

Пономаренко Анна Михайловна: подготовка и интерпретация изображений к 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 – 23.01.25; дата подписания в клиническом случае № 2 – 20.01.25; дата подписания в клиническом случае № 3 – 16.01.25).

ABOUT THE AUTHORS

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

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of the Radiological Department, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Darya V. Glumnushina, student, T.Z. Biktimirov Faculty of Medicine, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0000-3679-7187.

Rania R. Valeeva, student, T.Z. Biktimirov Faculty of Medicine, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0003-5540-9102.

Maxim S. Rudenko, MD, Head of the Thoracic Oncology Department, Sverdlovsk Regional Oncology Center; Assistant, Department of Oncology and Diagnostic Imaging of Higher Education, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ekaterinburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0355-807X.

Alexander A. Martynov, MD, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Ekaterina P. Anokhina, MD, Oncologist, Department of Chemotherapy No. 1, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Anna M. Ponomarenko, MD, Radiologist, X-ray Department, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1190-3112.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeny A. Toneev: study concept and design development.

Natalia V. Dengina: study concept and design development.

Darya V. Glumnushina: text preparation and editing.

Rania R. Valeeva: text preparation and editing.

Maxim S. Rudenko: data collection and processing, writing.

Alexander A. Martynov: data collection and processing, writing.

Ekaterina P. Anokhina: data collection and processing, writing.

Anna M. Ponomarenko: image preparation and interpretation 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 – 23/01/2025; date of signing in clinical case No. 2 – 20/01/2025; date of signing in clinical case No. 3 – 16/01/2025).

Для цитирования: Вусик М.В., Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Миллер С.В. Случай лечения пациента с метакронным центральным раком легкого с использованием фотодинамической терапии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 190–197. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-190-197

For citation: Vusik M.V., Cheremisina O.V., Menshikov K.Yu., Miller S.V. Photodynamic therapy for the treatment of metachronous central lung cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 190–197. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-190-197

СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МЕТАХРОННЫМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

М.В. Вусик, О.В. Черемисина, К.Ю. Меньшиков, С.В. Миллер

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

Аннотация

Введение. Лечение метакронного рака легких является актуальной проблемой современной клинической онкологии, поскольку полинеоплазии бронхо-легочной системы возникают у 4–10 % пациентов в течение 5 лет после установления первого диагноза. В связи с низкими функциональными резервами у радикально оперированных больных возможности выполнения повторной резекции легких существенно ограничены. В этом случае перспективным представляется применение различных вариантов эндобронхиальной хирургии и терапии, к которым относится фотодинамическая терапия (ФДТ). **Цель исследования** – представить случай успешного применения ФДТ при лечении метакронного центрального рака легкого, обеспечившего полную регрессию метакронной опухоли и 6-летний безрецидивный период. **Описание клинического случая.** Пациент Я., 1953 г. р., впервые обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2017 г., при обследовании установлен диагноз: Центральный плоскоклеточный рак верхнедолевого бронха правого легкого, I ст., cT1N0M0. После коррекции выраженной сопутствующей патологии 11.07.17 выполнена радикальная операция в объеме верхней лобэктомии справа с клиновидной резекцией промежуточного и главного бронхов с формированием межбронхиального анастомоза 2/3 и медиастиальной лимфодиссекцией. При динамическом наблюдении признаков прогрессирования заболевания не отмечено, но в июле 2019 г. при контрольном обследовании выявлен метакронный центральный (плоскоклеточный) рак верхнедолевого бронха левого легкого, I ст., cT1N0M0. С учетом выраженной сопутствующей патологии и низких функциональных показателей внешнего дыхания случай был признан функционально нерезектабельным. Учитывая «раннюю» стадию метакронного центрального рака легкого слева, решено провести ФДТ. 22.07.19 проведен сеанс эндобронхиальной ФДТ с применением фотосенсибилизатора фотодитазин по методике, разработанной в нашем институте. При дальнейшем динамическом наблюдении в течение 6 лет признаков рецидива или прогрессирования заболевания не отмечалось. **Заключение.** Эндобронхиальная ФДТ является методом выбора при лечении метакронного центрального рака легкого у пациентов с высоким уровнем коморбидности и низкими функциональными показателями внешнего дыхания. Применение ФДТ обеспечило длительный безрецидивный период с удовлетворительным качеством жизни и социальную и трудовую реабилитацию.

Ключевые слова: метакронный рак легкого, лечение, фотодинамическая терапия, полная регрессия метакронной опухоли, коморбидность.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR THE TREATMENT OF METACHRONOUS CENTRAL LUNG CANCER: A CASE REPORT

М.В. Vusik, О.В. Cheremisina, К.Ю. Menshikov, С.В. Miller

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

Abstract

Background. Treatment of metachronous lung cancer is challenging, because bronchopulmonary polyneoplasia develops in 4% and 10% of patients within 5 years after the initial diagnosis. Due to the low functional reserves of patients undergoing radical lung resection, the options for repeat lung resection are significantly limited. In this case, alternative endobronchial therapies like photodynamic therapy (PDT) appear promising.

The purpose of the study was to present a case of successful use of PDT in the treatment of metachronous central lung cancer, which resulted in a complete tumor regression and a 6-year relapse-free period. **Case presentation.** Patient Ya., born in 1953, first visited Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center in 2017. The histological examination revealed central squamous cell carcinoma in the right upper lobe bronchus of the lung, stage I, cT1N0M0. After correction of severe concomitant pathology, the patient underwent radical surgery (July, 2017): right upper lobectomy, wedge resection of the intermediate and main bronchi with the creation of a 2/3 interbronchial anastomosis, and mediastinal lymph node dissection. No evidence of disease progression was found until July 2019, when a follow-up examination revealed metachronous central (squamous cell) carcinoma in the left upper lobe bronchus of the left lung, stage I, cT1N0M0. Considering significant comorbidities and low respiratory function of the patient, the case was considered functionally inoperable. Given the early stage of metachronous central left lung cancer, photodynamic therapy (PDT) was chosen. The patient underwent endobronchial PDT sessions (July, 2019) using the technique developed at Tomsk Cancer Research Institute. No signs of relapse or disease progression were found within 6 years of follow-up. **Conclusion.** Endobronchial photodynamic therapy is the treatment of choice for metachronous central lung cancer in patients with high comorbidity and low respiratory function. PDT has been shown to provide a long relapse-free period, with satisfactory quality of life and social and occupational rehabilitation.

Key words: metachronous lung cancer, treatment, photodynamic therapy, complete regression of metachronous tumor, comorbidity.

Введение

В настоящее время актуальной проблемой онкопульмонологии являются первично-множественные злокачественные опухоли трахео-бронхиального дерева. Риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с уже выявленными опухолями примерно в 1,3 раза выше, чем в общей популяции. Улучшение результатов лечения опухоли первичной локализации, использование аппаратуры экспертного класса для диагностики на этапах динамического наблюдения, а также качественная регистрация в связи с созданием канцер-регистров позволяют повысить частоту выявления первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) [1–3].

Центральный метакронный рак легкого наблюдается у 4–10 % радикально пролеченных пациентов с РЛ, находящихся на динамическом наблюдении в сроки от 12 мес до 5 лет после завершения лечения. Ретроспективные исследования показали, что у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) риск развития метакронного первично множественного рака легкого оценивается на уровне 1–2 % в год и в целом составляет около 16 %. Если рассматривать больных, которые переживают более 3 лет после лечения первого НМРЛ, то приблизительно у 15–25 % из них развивается второй метакронный рак легкого [4, 5]. Результаты лечения ПМЗО с поражением легких определяются распространенностью обеих опухолей, сроками и этапностью выявления новообразований, морфологической структурой каждой из них. Важное

значение имеют возраст пациента, его соматический статус, коморбидное состояние, осложненное течение опухолевого процесса [6, 7]. В этом случае реализация хирургического вмешательства, являющегося стандартом лечения локализованного НМРЛ, серьезно лимитируется функциональными возможностями бронхо-легочной системы и утратой части паренхимы легких при ранее выполненной радикальной операции. В итоге, функциональные противопоказания для хирургического лечения метакронного центрального РЛ имеются у 30–35 % больных, у пациентов старше 75 лет их доля достигает 50 % [1, 3, 5]. В случае функционально инкурабельного центрального рака легкого возможно применение альтернативных противоопухолевых методов лечения, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ) [8, 9]. Авторы, использующие данный метод, отмечают выраженную клиническую эффективность, сочетающуюся с оптимальной переносимостью и низким риском нежелательных явлений, и рекомендуют ФДТ к более широкому использованию, особенно при ранних стадиях злокачественного новообразования [10, 11].

Методика ФДТ осуществляется с использованием экзогенных фотосенсибилизаторов, которые избирательно накапливаются в опухолевой ткани и разрушают раковые клетки, вызывая фотохимические реакции под действием лазерного излучения. В результате взаимодействия происходит образование синглетного кислорода, что ведет к повреждению клеточной мембраны и эндотелия

сосудов опухоли, нарушая кровообращение опухоли и стимулируя апоптоз клетки. Достоинствами данного метода лечения являются избирательность поражения опухоли и возможность многократного повторения лечебной процедуры [12].

Нами накоплен клинический опыт лечения 19 пациентов с метастатическим раком легкого различной гистологической структуры, у которых имелись противопоказания к повторной радикальной операции. Во всех случаях использовалась разработанная в отделении методика эндобронхиальной ФДТ.

Цель исследования – представить случай успешного применения ФДТ при лечении метастатического центрального рака легкого, обеспечившего полную регрессию метастатической опухоли и 6-летний безрецидивный период.

Описание клинического случая.

Пациент Я., 1953 г.р., впервые обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2017 г. с жалобами на общую слабость, сухой кашель. При КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением от июня 2017 г. выявлено, что справа просвет верхнедолевого бронха значительно сужен за счет образования, размерами 15,8×27,5 мм, субсегментарные бронхи воздушны. Заключение: КТ-картина может соответствовать опухоли верхнедолевого бронха правого легкого. По данным видеобронхоскопии (10.07.17) отмечается расширение шпоры верхнедолевого бронха справа, в его устье визуализируется бугристая ярко-красная опухоль с налетом некроза, полностью обтурирующая просвет бронха (рис. 1). Биопсия опухоли. При гистологическом исследовании биопсийного материала (№№ 17793 – 820/17, 10.07.17): умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак легкого.

По результатам обследования на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта, анестезиолога, кардиолога установлен диагноз: Центральный рак верхнедолевого бронха правого легкого, I ст., cT1N0M0. С учетом выраженной

сопутствующей патологии: ХОБЛ I ст., ремиссия; ИБС: стенокардия напряжения ФК 2, мультифокальный атеросклероз: атеросклероз коронарных артерий, состояние после аорто-коронарного шунтирования от 2012 г., атеросклероз аорты и ее ветвей; аневризма интрааортального отдела аорты; стеноз левой почечной артерии, стентирование от 2012 г.; атеросклероз артерий нижних конечностей и головного мозга без значимого стенозирования; Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4; Хроническая цереброваскулярная болезнь 2 ст., состояние после острого нарушения мозгового кровообращения от 2004 г.; Сахарный диабет 2 типа. Пациент был госпитализирован в отделение торакальной онкологии для предоперационной подготовки. После коррекции сопутствующей патологии 11.07.17 из торакотомного доступа выполнена расширенная верхняя лобэктомия справа, с клиновидной резекцией промежуточного и главного бронхов, с наложением межбронхиального анастомоза 2/3. Медиастинальная лимфодиссекция. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписан в удовлетворительном состоянии на 15-е сут после вмешательства.

Гистологическое исследование операционного материала (№№ 18573–611/17, 17.07.17): умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак легкого. Лимфоузлы – антракоз. Граница резекции – без особенностей. Окончательный диагноз: Центральный рак верхнедолевого бронха правого легкого, I ст., pT1N0M0.

В дальнейшем находился под динамическим наблюдением в НИИ онкологии Томского НИМЦ, контрольные обследования проводились 1 раз в 3 мес. При контрольном обследовании через 12 мес после радикальной операции, по данным КТ органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости – без признаков прогрессирования. При контрольной видеобронхоскопии (ВБС) с дополнительной функцией узкоспектрального режима (NBI) (18.07.18) в трахее на уровне 5-го кольца, по левой боковой стенке выявлено ярко-розовое образование, на широком основании, диаметром до 0,5 см (рис. 2).

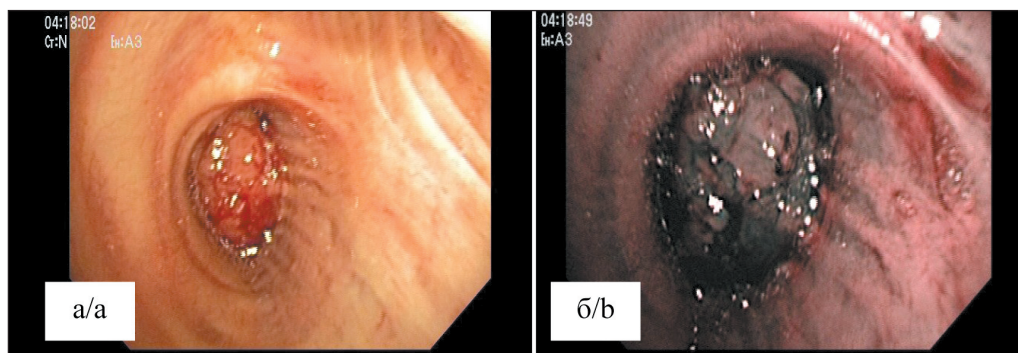


Рис. 1. Эндоскопия: а) опухоль верхнедолевого бронха справа в белом свете; б) опухоль верхнедолевого бронха в режиме NBI.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Endophoto: a) tumor of the right lobar bronchus in white light; b) tumor of the right lobar bronchus in narrow-band imaging.

Note: created by the authors

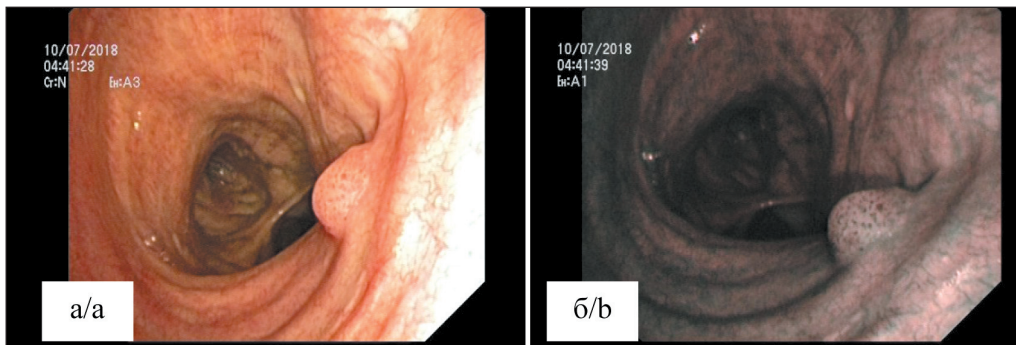


Рис. 2. Эндофото: а) папиллома левой стенки трахеи в белом свете; б) папиллома левой стенки трахеи в режиме NBI. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Endophoto: a) papilloma of the left wall of the trachea in white light; b) Papilloma of the left wall of the trachea in narrow-band imaging (NBI). Note: created by the authors

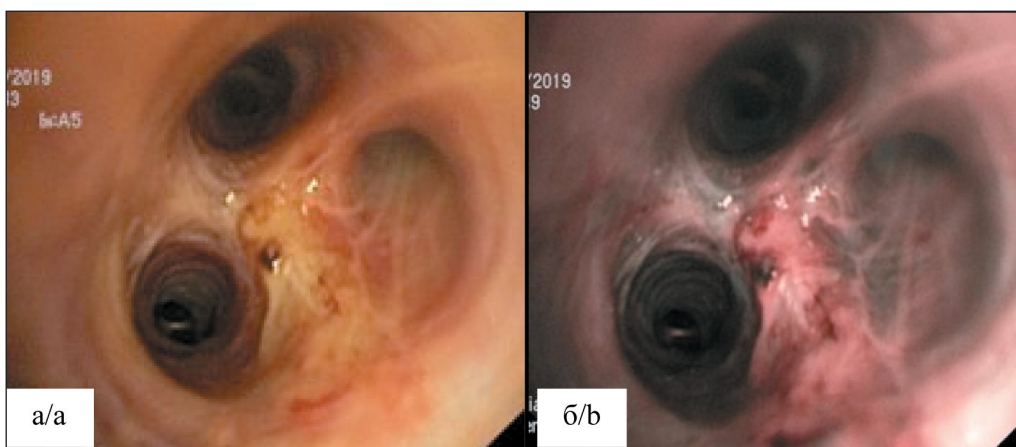


Рис. 3. Эндофото: а) опухоль верхнедолевого бронха слева в белом свете; б) опухоль верхнедолевого бронха слева в узкоспектральном режиме (NBI). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Endophoto: a) tumor of the upper lobe bronchus on the left in white light; b) tumor of the upper lobe bronchus on the left in narrow-band imaging (NBI). Note: created by the authors

Биопсия. Заключение: папиллома трахеи. Гистологическое исследование биопсийного материала (№№ 19115–18/17, 16.07.18): пласты многослойного плоского эпителия, без подлежащей стромы, с папилломатозом, дисплазией 3 ст.

Установлен диагноз: Состояние после верхней лобэктомии справа от июля 2017 г. по поводу центрального рака верхнедолевого бронха I ст., cT1N0M0; Солитарная папиллома трахеи. С учетом доброкачественного характера вновь выявленного образования в трахее пациент госпитализирован в отделение торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, 18.07.18 в условиях операции выполнена «холодная» резекция папилломы трахеи с аргонно-плазменной коагуляцией основания новообразования. Выписан в удовлетворительном состоянии на 2-е сут после эндоскопической манипуляции.

При дальнейшем динамическом наблюдении до мая 2019 г. – без признаков прогрессирования заболевания и появления новых неопластических процессов. При контрольной КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением (5.07.19): объем легких справа уменьшен за счет

ранее удаленной верхней доли. Оставшаяся часть легочной ткани эмфизематозна с диффузным пневмофиброзом. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Трахея – без особенностей. Культия верхнедолевого бронха в норме. Однако при контрольной ВБС (16.07.19) выявлено, что в верхнедолевом бронхе слева, на межсегментарной шпоре В1–3 визуализируется участок инфильтрированной слизистой оболочки, вытянутой формы, ярко-красного цвета. Культия верхнедолевого бронха справа, зона резекции промежуточного и главного бронхов и трахея – без признаков рецидивов. Заключение: состояние после верхней лобэктомии справа от 2017 г., эндоскопического удаления папилломы трахеи от 2018 г., метакронный рак верхнедолевого бронха слева (рис. 3). Биопсия. Гистологическое исследование биопсийного материала (№№ 17858–60/19, 16.07.19): плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки без орогования.

По результатам обследования на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта, анестезиолога, кардиолога, эндоскописта установ-

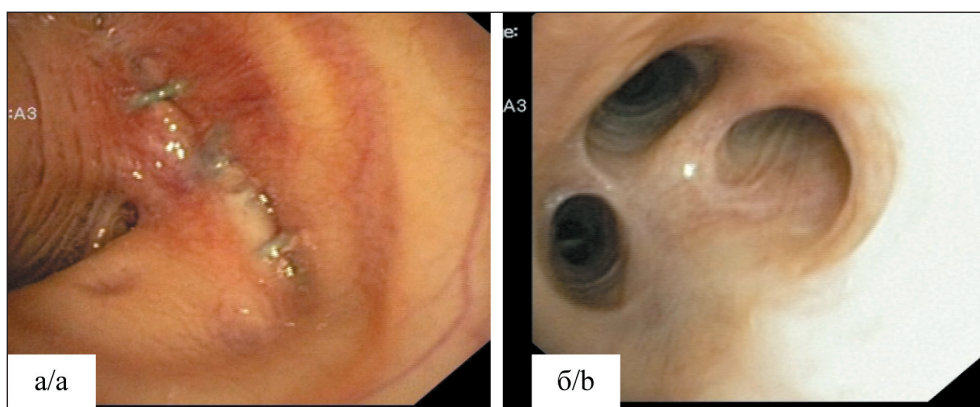


Рис. 4. Эндосфото: а) состояние после верхней лобэктомии справа; б) состояние через 12 мес после ФДТ верхнедолевого бронха слева, полная регрессия опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Endophoto: a) view after right upper lobectomy; b) view of 12 month after PDT of left upper lobar bronchus, complete tumor regression. Note: created by the authors

лен диагноз: ПМЗО. Метакронный центральный рак верхнедолевого бронха левого легкого, I ст., cT1N0M0; состояние после верхней лобэктомии справа от июля 2017 г. по поводу центрального рака верхнедолевого бронха I ст., cT1N0M0; эндоскопического удаления солитарной папилломы трахеи от июля 2018 г. С учетом ранее перенесенных оперативных вмешательств, выраженной сопутствующей патологии, описанной выше, возраста и низких функциональных показателей внешнего дыхания радикальная операция в объеме верхней лобэктомии слева нецелесообразна. Учитывая «раннюю» стадию метакронного центрального рака легкого слева решено провести ФДТ. Согласие пациента на данный вид специализированной помощи получено.

Пациент госпитализирован в отделение торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. В условиях эндоскопического отделения 22.07.19 проведен сеанс ФДТ по методике, разработанной в нашем институте [13]. Фотосенсибилизатор фотодитазин вводился внутривенно капельно в дозе 0,75 мг на 1 кг массы тела за 2–2,5 ч до сеанса ФДТ. Доставка лазерного света к опухолевой ткани осуществлялась с помощью гибких моноволоконных торцевых световодов с цилиндрическим диффузором длиной 2 см во время проведения видеобронхоскопии через рабочий канал аппарата. Обработка опухолевой массы проводилась лазерным излучением с длиной волны 662 нм и выходной мощностью 1,3 Вт. Общее количество используемой энергии лазерного излучения составляло 200 Дж. Выписан в удовлетворительном состоянии на 2-е сут после сеанса ФДТ. При контрольном ВБС-обследовании (10.09.19) в зоне ранее проведенной ФДТ определяется белесоватый рубец. Биопсия. Гистологическое исследование биопсийного материала (№№ 24567/19, 16.09.19): фрагменты грануляционной ткани с явлениями отека.

При контрольной ВБС через 12 мес после ФДТ (27.07.20): слизистая оболочка трахеи умеренно гиперемизированная, на уровне 5-го кольца визуализируется участок рубцовой ткани. Карина трахеи острая. Слева все бронхи визуализируются до субсегментов. В верхнедолевом бронхе – слизистая оболочка межсегментарной шпоры и устьев сегментарных бронхов бледно-розовая, без признаков опухоли. Справа – зона резекции промежуточного и главного бронхов без признаков опухоли (рис. 4).

При дальнейшем динамическом наблюдении признаков прогрессирования метакронного рака легких и папилломатоза трахеи не выявлено. На момент написания статьи пациент жив, социально реабилитирован, продолжает работать по основной специальности.

Обсуждение

В клинической онкологии устойчивым трендом последних десятилетий является увеличение случаев первично-множественных злокачественных новообразований, поражающих как органы, относящиеся к различным функциональным системам, так и однородные анатомические структуры. Среди последних наиболее часто встречаются синхронные и метакронные опухоли трахео-бронхиального дерева и толстой кишки [14, 15].

К причинам, вызывающим увеличение числа ПМЗО, относятся улучшение результатов лечения первых новообразований при метакронных полинеоплазиях, совершенствование методов диагностики как при первичном обращении, так и на этапах мониторинга после завершения лечения, увеличение средней продолжительности жизни населения и др. В частности, при ПМЗО бронхолегочной системы возможность обнаружения очагов метакронного центрального РЛ увеличивается при дополнении стандартной видеобронхоскопии в белом свете такими методиками, как методика

NBI и флюоресцентная бронхоскопия. Результаты многоцентровых клинических исследований показали, что при комбинации данных методик частота выявления раннего центрального РЛ повышается до 80 % [16, 17].

В связи с этим остро встает проблема реализации радикального лечения, особенно у больных с метакронными ПМЗО в том же органе, когда постхирургическая утрата паренхимы значительно снижает функциональные резервы и лимитирует выполнение повторной радикальной резекции [18]. Кроме того, у значительной части больных, особенно пожилого возраста, с возникновением второй и далее по счету метакронной полинеоплазии увеличивается коморбидная нагрузка. Наличие состояния «функциональной нерезектабельности» приводит к необходимости применения более функционально щадящих методов противоопухолевого воздействия. С этих позиций, особенно при наличии метакронного рака ранних стадий, интерес клиницистов-онкологов привлекают эндоскопические методики с применением ФДТ [9, 10, 19]. По мнению ряда исследователей, использование ФДТ в самостоятельном виде не предусматривает противоопухолевого воздействия на зону регионарного метастазирования, что ставит под сомнение радикальность данного вида лечения. Однако результаты применения современных технологий ФДТ позволяют сделать вывод, что данный вид лечения становится методом выбора для пациентов с высоким уровнем коморбидности, большим риском тяжелых послеоперационных осложнений и при наличии метакронного центрального РЛ [19, 20].

Представленный случай демонстрирует достаточную эффективность ФДТ при лечении первично-множественных метакронных злокачественных центральных опухолей легких, когда традиционные методы противоопухолевого лечения функционально противопоказаны. Разработанная методика с применением фотосенсибилизатора

фотодитазина и ФДТ технически доступна и безопасна. Мы располагаем результатами 8-летнего наблюдения за пациентом с метакронным центральным раком обоих легких, которому при выявлении первой опухоли выполнялась радикальная операция в объеме верхней лобэктомии справа с клиновидной резекцией промежуточного бронха и межбронхиальным анастомозом и эндобронхиальная фотодинамическая терапия по поводу метакронного центрального рака верхнедолевого бронха противоположного легкого. Несмотря на выраженную сопутствующую кардиологическую патологию, нам в полной мере удалось реализовать принципы радикальности противоопухолевого лечения в пределах ограниченных функциональных возможностей данного пациента, который сохранил удовлетворительное качество жизни, реабилитирован социально и профессионально.

Заключение

Эндобронхиальная фотодинамическая терапия может рассматриваться в качестве альтернативы радикальной операции при метакронном центральном раке легкого, особенно выявленных на ранней стадии, у пациентов с отягощенным соматическим статусом, функциональными противопоказаниями к операции или крайне высокими рисками осложнений. Результаты динамического наблюдения за пациентом, перенесшим верхнюю лобэктомию справа с клиновидной резекцией промежуточного и главного бронхов с наложением межбронхиального анастомоза и через 2 года ФДТ по поводу метакронного плоскоклеточного рака в противоположном легком, показывают высокую клиническую эффективность предложенной лечебной стратегии при наличии ограниченных функциональных резервов. Проведенное лечение позволило обеспечить 6-летний безрецидивный период при удовлетворительной социальной и трудовой реабилитации пациента.

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. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Борисова Т.Н., Иванов С.М., Бредер В.В., Лактионов К.К., Ткачев С.И., Глебовская В.В., Трофимов О.П. Первично-множественные злокачественные опухоли легких. Данные литературы и клиническое наблюдение. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(1): 166–70. [*Borisova T.N., Ivanov S.M., Breder V.V., Laktionov K.K., Tkachev S.I., Glebovskaya V.V., Trofimov O.P. Primary multiple malignant lung tumors. References and a clinical observation. Problems in Oncology*. 2016; 62(1): 166–70. (in Russian)]. EDN: WCLHJL.
4. Попова Н.О., Шаталова В.А., Симолина Е.И., Кравчук Т.Л., Дудникова Е.А., Подоплекин Д.М., Гольдберг В.Е. Клинический случай длительного лечения и наблюдения пациента с метакронным раком легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 46(4): 75–77. [*Popova N.O., Shatalova V.A., Simolina E.I., Kravchuk T.L., Dudnikova*

- va E.A., Podoplekin D.M., Goldberg V.E. A clinical case of long-term treatment and follow-up for a patient with metachronous lung cancer. Siberian Journal of Oncology*. 2011; 46(4): 75–77. (in Russian)]. EDN: NYHPYB.
5. Кут О.И., Туркин И.Н., Розенко Д.А., Харгазев Д.А., Тихонова С.Н., Лейман И.А., Скопинцев А.М., Лазутин Ю.Н. Хирургическое лечение билатерального метакронного первично-множественного мелкоклеточного рака легкого с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; (10): 5258. [*Kit O.I., Turkin I.N., Rozenko D.A., Kharagezov D.A., Tikhonova S.N., Leyman I.A., Skopintsev A.M., Lazutin Yu.N. Surgical treatment of bilateral metachronous primary multiple non-small cell lung cancer using extracorporeal membrane oxygenation. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021; (10): 5258. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202110152. EDN: HXKDUQ.
6. Romaszko A.M., Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27(5): 725–30. doi: 10.17219/acem/68631.
7. Калинин Е.А., Сеньчукова М.А., Васюков М.Н., Самойлов П.В., Митряков С.О., Пинчук С.В. Результаты хирургического лечения пациентов с первично-множественным раком легких по данным Оренбургского областного клинического онкологического диспансера. *Исследования и практика в медицине*. 2019; 6(3): 29–39. [*Kalinin E.A., Senchukova M.A., Vasukov M.N., Samoilov P.V., Mityakov S.O., Pinchuk S.V.*

The results of surgical treatment of patients with multiple primary lung cancers according to orenburg regional oncological clinic data. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 29–39. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-3. EDN: IFBMJA.

8. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации* (одобрено Минздравом РФ). 2021. [Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical guidelines (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). 2021. (in Russian)]. [Internet]. [cited 17.09.2025]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>.

9. *Гатьяттов Р.Р., Яйцев С.В., Гюлов Х.Я., Лукин А.А., Кулаев К.И., Миронченко М.Н.* Фотодинамическая терапия первично-множественного метастатического центрального рака легкого у неоперабельного пациента. Случай из клинической практики. Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2015; 15(3): 48–52. [Gatyatov R.R., Yaitsev S.V., Gulyov H.Ya., Lukin A.A., Kulaev K.I., Mironchenko M.N. Photodynamic therapy for multiple primary metachronous central lung cancer in inoperable patient. Case report. Bulletin of the South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education. 2015; 15(3): 48–52. (in Russian)]. doi: 10.14529/ozfk150307. EDN: ULEVNB.

10. *Рагулин Ю.А., Галкин В.Н.* Фотодинамическая терапия при раке легкого: основные показания к применению. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(4): 79–87. [Ragulin Yu.A., Galkin V.N. Photodynamic therapy for lung cancer: major indications. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(4): 79–87. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-79-87. EDN: ZYUXLS.

11. *Cai X.J., Li W.M., Zhang L.Y., Wang X.W., Luo R.C., Li L.B.* Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013; 10(4): 672–76. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.08.002.

12. *Ikeda N., Usuda J., Maehara S.* Photodynamic therapy for central-type early-stage lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Jul; 68(7): 679–683. doi: 10.1007/s11748-019-01240-1.

13. *Вусик М.В., Штин В.И., Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Новиков В.А.* Фотодинамическая терапия в лечении рецидивных карцином полости носа и околоносовых пазух. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 26–34. [Vusik M.V., Shitin V.I., Cheremisinina O.V., Menshikov K.Yu., Novikov V.A. Photodynamic therapy in the treatment of recurrent nasal cavity and paranasal sinus cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 26–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-26-34. EDN: HASRTY.

14. *Легостаев В.М., Балицкий Г.В., Бабенков О.Ю., Мальдонадо М.Л.* Комбинированная эндоскопическая фотодинамическая терапия стенозирующего рака единственного легкого. Лазерная медицина. 2020; 24(2–3): 22–28. [Legostaev V.M., Balitsky G.V., Babenkov O.Yu., Maldonado M.L. Combined endoscopic photodynamic therapy for stenosing cancer of a sole lung. Laser Medicine. 2020; 24(2–3): 22–28. (in Russian)]. doi: 10.37895/2071-8004-2020-24-2-3-22-28. EDN: AIFPRO.

15. *Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Вусик М.В.* Эпидемиология колоректального рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 89–95. [Odintsova I.N., Cheremisinina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95. EDN: ZFDGKP.

16. *Advani M., Purohit G., Vyas S., Kumari J.* Comparison of Diagnostic Potential of Narrow Band Imaging Bronchoscopy Over White Light Bronchoscopy in Lung Cancer. J Bronchology Interv Pulmonol. 2018 Apr; 25(2): 132–136. doi: 10.1097/LBR.0000000000000469.

17. *Zhu J., Liu R., Wu X., Li Q., Gong B., Shen Y., Ou Y., Li W.* The value of narrow-band imaging bronchoscopy in diagnosing central lung cancer. Front Oncol. 2022 Sep 16; 12: 998770. doi: 10.3389/fonc.2022.998770. eCollection 2022.

18. *El-Hussein A., Manoto S.L., Ombinda-Lemboumba S., Alrowaili Z.A., Mthunzi-Kufa P.* A Review of Chemotherapy and Photodynamic Therapy for Lung Cancer Treatment. Anticancer Agents Med Chem. 2021; 21(2): 149–161. doi: 10.2174/1871520620666200403144945.

19. *Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С.* Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 149–154. [Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 149–154. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154. EDN: ACMUZY.

20. *Hamblin M.R., Abrahamse H.* Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response. Anticancer Agents Med Chem. 2021; 21(2): 123–36. doi: 10.2174/1871520620666200318101037.

21. *Hamblin M.R.* Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. Photochem Photobiol. 2020 May; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.

Поступила/Received 14.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 25.08.2025

Принята к публикации/Accepted 02.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вусик Марина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7302-9613. Researcher ID (WOS): D-2329-2012. Author ID (Scopus): 6507946710. ORCID: 0000-0002-6163-2955.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Меньшиков Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9802-8530. ORCID: 0000-0002-4244-6364.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Вусик Марина Владимировна: разработка концепции и анализ научной работы, написание черновика статьи, интерпретация результатов.

Черемисина Ольга Владимировна: общее руководство проектом, разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Меньшиков Кирилл Юрьевич: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Миллер Сергей Викторович: сбор материала исследования.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) и Миллер С.В. (доктор медицинских наук) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.07.17).

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Vusik, MD, DSc, Leading Researcher, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2329-2012. Author ID (Scopus): 6507946710. ORCID: 0000-0002-6163-2955.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Kirill Yu. Menshikov, MD, PhD, Endoscopist, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4244-6364.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Vusik: research development and analysis, drafting of the manuscript, interpretation of results.

Olga V. Cheremisina: general project management, study conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Kirill Yu. Menshikov: data collection, study design, data analysis.

Sergey V. Miller: 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

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

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 04/07/2017).

Для цитирования: Васильев Н.В., Вторушин С.В., Хакимов Х.И., Анисеня И.И., Лоос Д.М., Бокова У.А. Синдром Реклингхаузена–Энгеля. Скелетное проявление гиперпаратиреозидизма: обзор литературы и клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 198–205. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-198-205
For citation: Vasiliev N.V., Vtorushin S.V., Khakimov Kh.I., Anisenya I.I., Loos D.M., Bokova U.A. Recklinghausen–Engel syndrome and tumor-like skeletal lesions in hyperparathyroidism: literature review and clinical case. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 198–205. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-198-205

СИНДРОМ РЕКЛИНГХАУЗЕНА–ЭНГЕЛЯ. СКЕЛЕТНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.В. Васильев¹, С.В. Вторушин^{1,2}, Х.И. Хакимов^{1,2}, И.И. Анисеня¹,
Д.М. Лоос¹, У.А. Бокова¹

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 – представить обзор с современными сведениями о номенклатуре и терминологических особенностях синдрома Реклингхаузена–Энгеля (паратиреоидная остеодистрофия), его патогенезе, типичных морфологических и лучевых проявлениях. Уделить особое внимание вопросам дифференциальной диагностики бурой опухоли и гигантоклеточной опухоли скелета. Привести клинко-морфологические критерии разграничения этих состояний, систематизированные в виде сравнительной таблицы. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, PubMed, Elibrary и др. Из 100 найденных исследований 30 были использованы для написания систематического обзора. Приведен клинический случай резецированной бурой опухоли бедренной кости у 58-летнего мужчины с ранее не распознанным гиперпаратиреозом, продемонстрированы особенности морфологического диагноза и динамика заболевания. **Результаты.** Синдром Реклингхаузена–Энгеля (паратиреоидная остеодистрофия) представляет собой редкое, но клинически важное метаболическое поражение скелета, развивающееся на фоне гиперпаратиреозидизма. Он характеризуется выраженной остеокластической активностью, формированием кистозных очагов, субпериостальной резорбцией и так называемых бурых опухолей. Несмотря на доброкачественную природу, данный синдром часто имитирует агрессивные гигантоклеточные новообразования кости, что создает сложности в интерпретации клинко-рентгенологических и морфологических данных и повышает риск диагностических ошибок. **Заключение.** Обсуждаются трудности диагностики при отсутствии выраженной клинической симптоматики гиперпаратиреоза и подчеркивается ключевая роль патоморфолога в составе междисциплинарной команды. Своевременное выявление гиперсекреции паратгормона и радикальное удаление гиперплазированной или опухолевой паращитовидной железы обеспечивают регресс изменений костной ткани и благоприятный прогноз.

Ключевые слова: гиперпаратиреозидизм, бурая опухоль, остеодистрофия, гигантоклеточная опухоль, остеокластическая резорбция, морфология костной ткани.

RECKLINGHAUSEN–ENGEL SYNDROME AND TUMOR-LIKE SKELETAL LESIONS IN HYPERPARATHYROIDISM: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

N.V. Vasiliev¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, Kh.I. Khakimov^{1,2}, I.I. Anisenya¹, D.M. Loos¹, U.A. Bokova¹

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

Aim of the study: to provide a contemporary overview of the nomenclature and terminology of Recklinghausen–Engel syndrome (parathyroid osteodystrophy), its pathogenesis, and characteristic morphological and radiological manifestations. Special attention is paid to the differential diagnosis between brown tumor and skeletal giant cell tumor. The study aims to present the clinical and morphological criteria for distinguishing these conditions, systematized in a comparative table. **Material and Methods.** A literature search was conducted in the Medline, PubMed, Elibrary, and other databases. Of the 100 identified publications, 30 were included in this systematic review. We report a case of a resected brown tumor of the femur in a 58-year-old man with previously undiagnosed hyperparathyroidism, detailing the morphological diagnostic features and the disease course. **Results.** Recklinghausen–Engel syndrome (parathyroid osteodystrophy) is a rare but clinically significant metabolic skeletal disorder that develops in the setting of hyperparathyroidism. It is characterized by marked osteoclastic activity, the formation of cystic lesions, subperiosteal resorption, and so-called brown tumors. Despite its benign nature, this syndrome often mimics aggressive giant cell bone tumors, which complicates the interpretation of clinical, radiological, and morphological data and increases the risk of diagnostic errors. **Conclusion.** This article discusses the diagnostic challenges in the absence of overt clinical symptoms of hyperparathyroidism and emphasizes the key role of the pathomorphologist within a multidisciplinary team. Timely detection of parathyroid hormone hypersecretion and radical removal of the hyperplastic or neoplastic parathyroid gland lead to the regression of bone lesions and a favorable prognosis.

Key words: hyperparathyroidism, brown tumor, osteodystrophy, giant cell tumor, osteoclastic resorption, bone tissue morphology.

Среди множества опухолеподобных симптомов комплексов и заболеваний скелета существует системное расстройство костной ткани метаболической природы, именуемое синдромом Реклингхаузена–Энгеля (СРЭ), которое привлекает внимание характерной морфологической картиной и высоким риском диагностической ошибки [1–3]. Синдром Реклингхаузена–Энгеля не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой совокупность патологических изменений, сосредоточенных в скелете и возникающих в результате избыточной секреции паратгормона при гиперпаратиреозе. Поскольку изменения скелета являются наиболее частым проявлением гиперпаратиреоза, данный синдром фактически выступает его клинико-морфологическим эквивалентом и первым диагностическим маркером [4, 5]. По данным литературы, около 25 % всех заболеваний костной ткани обусловлены гиперпаратиреозом [5–14]. Впервые совокупность этих проявлений была описана Фридрихом Даниэлем фон Реклингхаузенем и Герхардом Энгелем и впоследствии получила их имя [15]. Следует отметить важную

терминологическую проблему. Из-за фамилии одного из первоописателей патологического состояния синдром Реклингхаузена–Энгеля часто путают с нейрофиброматозом 1-го типа, также известным как болезнь Реклингхаузена [4, 14, 16–19]. Это два принципиально разных состояния, объединенных лишь фамилией одного автора, описавшего их в 1881 г. и 1882 г. соответственно. В англоязычной литературе термин «синдром Реклингхаузена–Энгеля» практически не употребляется; предпочтение отдается терминам «osteitis fibrosa cystica», «паратиреоидная остеодистрофия» и др. [2, 20, 21]. Среди синонимов также встречаются: фиброзная остеодистрофия, генерализованная болезнь Реклингхаузена, бурая опухоль, гиперпаратиреоидная остеопатия [1, 18, 21, 22]. При этом не все из них корректны с нозологической точки зрения.

Синдром Реклингхаузена–Энгеля – это процесс активной перестройки костной ткани, которая представляет собой мультифакторное костное ремоделирование с выраженным преобладанием резорбтивных процессов над остеогенезом [5]. Гиперсекреция паратгормона стимулирует остео-

кластическую активность, нарушая баланс между резорбцией и остеогенезом. В результате развиваются остеопения, деминерализация и кистозная перестройка кости [3, 5, 19, 20, 22, 23]. Поражение скелета может быть очаговым или генерализованным, с предпочтительным поражением длинных трубчатых костей, челюстей, фаланг, черепа [1, 5, 8, 13, 24–26]. Морфологически это проявляется субпериостальными эрозиями, остеолитическими очагами, кистами, микролакунарной остеопенией, остеосклерозом и хондрокальцинозом [5, 22, 23, 25–27]. Ранняя рентгенологическая находка – субпериостальная резорбция фаланг является специфичным диагностическим признаком [19]. Наиболее значимым маркером СРЭ является формирование бурой опухоли – гигантоклеточного образования, содержащего остеокластоподобные клетки, гемосидерофаги и элементы кровоизлияния, которое чаще всего встречается у женщин старше 50 лет [1, 3, 10, 12, 16, 20, 23, 26, 27]. Несмотря на доброкачественную природу, бурая опухоль может клинически и морфологически имитировать истинные опухоли (центральную гигантоклеточную гранулему, аневризмальную кисту и др.) [4, 6, 7, 15, 17, 19, 28].

Гиперпаратиреоидизм приводит к глубокой перестройке костной ткани за счет активации остеокластической резорбции. Паратгормон (ПТГ) активирует остеобласты, которые экспрессируют лиганды RANKL, взаимодействующие с рецепторами RANK на остеокластах-предшественниках, стимулируя их дифференцировку и пролиферацию [19]. В этих условиях развивается несбалансированный процесс костного ремоделирования, при котором костеобразование не успевает за резорбцией. Это ведет к потере костной массы, деминерализации и замещению кости фиброзной тканью. Морфологически это проявляется в виде остеопении, остеопороза, очагов кистозной перестройки, субпериостальной резорбции, остеосклероза в участках реактивного ремоделирования. В патологических очагах часто выявляются гигантские многоядерные клетки типа остеокласта, геморрагические включения, сидерофаги, фиброзная строма и деструкция структур зрелой костной ткани [18, 23, 26]. Патогенез СРЭ тесно связан не только с первичным гиперпаратиреозом, но и с вторичным – при хронической почечной недостаточности, где механизм обусловлен гипофосфатемией и снижением синтеза витамина D, вызывающим компенсаторную гиперсекрецию ПТГ. В этих случаях изменения могут носить более генерализованный характер [2, 24, 25].

Диагностика СРЭ основывается на сочетании клинико-инструментальных и морфологических данных. Проявления СРЭ нередко трактуются как признаки опухолевого поражения скелета, особенно при отсутствии данных об эндокринной патологии в анамнезе. Обычно пациенты предъ-

являют жалобы на боли в костях, патологические переломы, деформации скелета. Нередко возникают множественные остеолитические очаги, выявляемые при рентгенографии, КТ или МРТ, что создает основу для ложного онкологического диагноза. Особую сложность представляет диагностика изолированной бурой опухоли, когда отсутствует выраженная клиническая симптоматика гиперпаратиреоза, а образование трактуется как гигантоклеточная опухоль или остеосаркома [4, 20, 24, 25].

Лабораторная диагностика включает определение уровня общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, уровня фосфора, активности щелочной фосфатазы и, главным образом, концентрации паратгормона. При первичном гиперпаратиреозе характерны гиперкальциемия, гипофосфатемия и высокий уровень ПТГ [7, 18, 22, 28]. При вторичном гиперпаратиреозе уровень кальция может оставаться в пределах нормы или быть пониженным, тогда как ПТГ значительно повышен [10, 24].

Лучевая диагностика играет важнейшую роль: рентгенография выявляет субпериостальные эрозии фаланг, кистозные очаги в длинных костях и челюстях, остеопению, остеолитиз и остеосклероз. КТ и МРТ позволяют визуализировать степень разрушения кости, оценить структуру и границы патологических очагов. Для выявления гиперфункционирующей паращитовидной железы используется сцинтиграфия с ^{99m}Tc [7, 16, 22, 26].

Гистологическое исследование при бурой опухоли выявляет гигантские многоядерные клетки типа остеокласта, кровоизлияния, отложение гемосидерина, фиброзную строму и разрушения предсуществующей кости, что требует исключения гигантоклеточной опухоли, центральной гигантоклеточной гранулемы, аневризмальной кисты и др. [6, 7, 20, 28–30].

Важнейшей задачей является дифференциальная диагностика бурой опухоли и истинных гигантоклеточных новообразований скелета. Бурая опухоль может имитировать гигантоклеточную опухоль кости, центральную гигантоклеточную гранулему, аневризмальную костную кисту, фиброзную дисплазию и даже остеолитические метастазы [4, 6, 16, 19, 26]. Ключевыми признаками, позволяющими провести разграничение между этими состояниями, являются клинико-лабораторные данные, множественность поражений и системный характер изменений при бурой опухоли.

При морфологическом сходстве бурой опухоли и гигантоклеточной опухоли кости (ГКО), особенно в условиях ограниченной клинической информации, иммуногистохимическое исследование может выполнить вспомогательную роль. Оба процесса содержат многоядерные остеокластоподобные клетки и стромальные моноклеарные элементы, что делает неспецифические маркеры

Таблица/Table

Клинико-морфологические различия между бурой опухолью и гигантоклеточной опухолью
Differences in clinical and morphological characteristics between brown tumor and giant cell tumor

Признак/Characteristics	Бурая опухоль/Brown tumor	Гигантоклеточная опухоль/ Giant cell tumor
Возраст пациента/Patient age	>50 лет, чаще женщины/ >50 years, more common in women	20–40 лет, без гендерных различий/ 20–40 years, no gender predilection
Этиология/Etiology	Вторична, на фоне гиперпаратиреоза/ Secondary, due to hyperparathyroidism	Первичное новообразование/ Primary bone neoplasm
Количество очагов/ Number of Lesions	Часто множественные/ Often multiple	Обычно одиночное/ Usually solitary
Локализация/Location	Любые кости, особенно челюсти, ребра/ Any bone, particularly jaws, ribs	Эпифизы длинных трубчатых костей/ Epiphyses of long tubular bones
Клиника/Clinical presentation	Системные симптомы, гиперкальциемия/ Systemic symptoms, hypercalcemia	Местная боль, припухлость/ Local pain, swelling
Уровень ПТГ и кальция/ PTH and Calcium levels	Повышен/ Elevated	В норме/ Normal
Морфология/Morphology	Остеокластоподобные клетки, гемосидерин/ Osteoclast-like cells, hemosiderin deposits	ГКО, фиброзная строма, митозы/ Mononuclear stromal cells, fibrous stroma, mitoses
ИГХ: H3F3A G34W/ IHC: H3F3A G34W	Отрицательно/ Negative	Положительно (в стромальных клетках)/ Positive (in stromal cells)
ИГХ: p63/IHC: p63	Отрицательно/ Negative	Положительно (в стромальных клетках)/ Positive (in stromal cells)
ИГХ: CD68/IHC: CD68	Положительно (в гигантоклеточных элементах)/ Positive (in giant cell elements)	Положительно (в гигантоклеточных элементах)/ Positive (in giant cell elements)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

(например, CD68, RANK) малоинформативными. Наиболее значимым иммуногистохимическим маркером является моноклональное мутационно-специфическое антитело к H3F3A G34W, выявляющее мутацию в гене H3.3, характерную для истинной ГКО [21]. Дополнительным дифференциальным параметром может служить маркер p63, также экспрессируемый в стромальных клетках гигантоклеточной опухоли и отсутствующий в бурой опухоли [29]. В таблице приведено сравнение основных характеристик бурой опухоли и ГКО.

Дифференциальная диагностика бурой опухоли и солидного варианта аневризмальной костной кисты сосредоточена на поиске характерных для последней микрокистозных полостей, выстланных уплощенными фибробластами, выполненными кровью и, зачастую, с незрелыми костными трабекулами в стенке полости [4, 22, 30].

Отсутствие детальных характеристик гистологической картины фиброзной дисплазии позволит исключить диагноз бурой опухоли: наличие в фиброзной строме регулярных трабекул незрелой кости, как правило, без остеобластического ободка, визуально напоминающих «китайские иероглифы» (изогнутые трабекулы в виде «С» и «S»). Кроме того, фиброзная дисплазия чаще всего (до 80 %) носит моностозный характер [4, 22].

Основным патогенетическим методом лечения СРЭ является хирургическое удаление гиперпла-

зированной или опухолево-измененной паращитовидной железы как источника гиперсекреции паратгормона, что ведет к нормализации уровня кальция, фосфора и паратиреоидного гормона в сыворотке крови [7, 11, 25, 26]. После устранения гормонального дисбаланса костные поражения, включая бурые опухоли, как правило, подвергаются обратному развитию в течение нескольких месяцев. Наличие множественных бурых опухолей не является показанием для ортопедических вмешательств, за исключением случаев патологических переломов или значительных деформаций скелета [16, 24]. Прогноз при СРЭ благоприятный при своевременной диагностике и оперативном лечении. При затянувшемся течении возможны осложнения, требующие комплексного наблюдения и коррекции метаболических нарушений.

Для иллюстрации диагностических и морфологических особенностей бурой опухоли представим клинический случай из практики.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 58 лет, обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2018 г. с жалобами на периодические боли в области левого бедра, преимущественно при физической нагрузке, которые наблюдались в течение 2 лет.

При рентгенографии коленного сустава (рис. 1) в дистальном метадиафизе бедренной кости



Рис. 1. Рентгенография коленного сустава. Участок деструкции кости по медиальной поверхности наружного мыщелка левой бедренной кости.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Knee joint radiography. An area of bone destruction is seen on the medial aspect of the lateral condyle of left femur.

Note: created by the authors

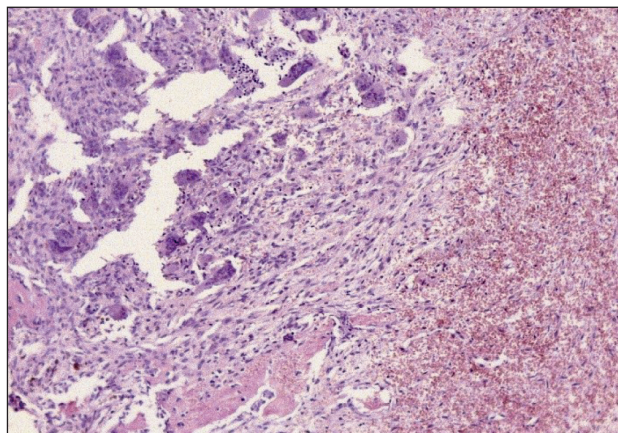


Рис. 2. Микрофото. Бурая опухоль. Очаговое скопление гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток по периферии зоны кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, ×100. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. Brown Tumor. Focal aggregation of giant multinucleated osteoclast-like cells at the periphery of a hemorrhagic area.

Hematoxylin and eosin stain, ×100. Note: created by the authors

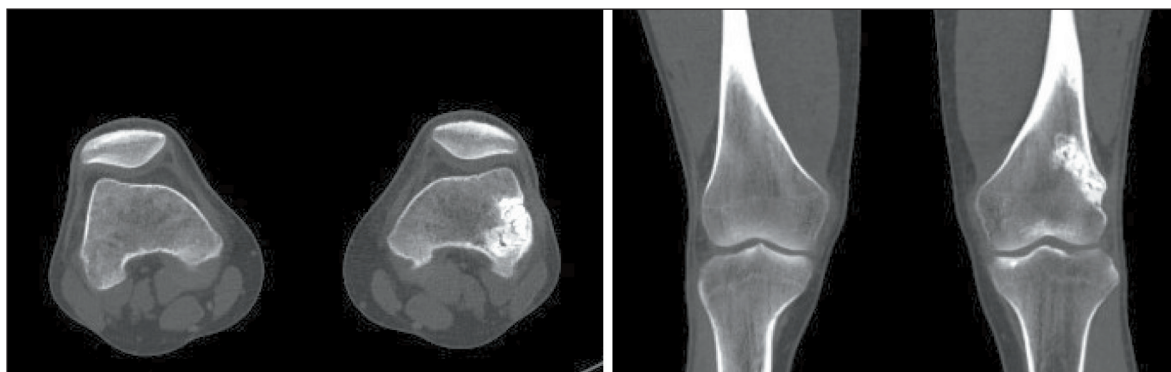


Рис. 3. СКТ коленного сустава. Зона реконструкции и ремоделирования в области ранее резецированного участка кости слева.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Computed tomography of the knee. An area of bone reconstruction and remodeling at the site of the previous bone resection of left knee. Note: created by the authors

слева, медиальное наружного мыщелка, визуализировался участок смешанной деструкции с размытыми контурами. В дифференциальный диагноз включались: гигантоклеточная опухоль, внутрикостная киста, фиброма, фиброзная дисплазия, хондрома. 21.03.18 выполнена малоинвазивная рентген-видео-ассистированная резекция пораженного участка с криодеструкцией стенок полости и аллопластикой дефекта. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое исследование (№ 8005–07, от 27.03.18): бурая опухоль, представленная очагами скопления гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток по периферии зоны кровоизлияния (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании с антителом к р63 (клон DAK-p63, RTU, Dako) окрашивание в стромальных клетках не определялось.

После операции выявлено значительное повышение уровня паратгормона – до 410 пг/мл (при норме 15–65 пг/мл), что подтвердило наличие гиперпаратиреоза. При эндокринологическом обследовании выявлена аденома в левой нижней паращитовидной железе. Направлен на лечение в эндокринологическое отделение с последующим хирургическим удалением новообразования. Через 10 дней после эндокринологической операции уровень ПТГ снизился до 122 пг/мл, через 1 мес – до 68 пг/мл, через 2 мес он стабилизировался в пределах нормы – 42 пг/мл.

Через год после операции пациент не предъявлял жалоб: движения в коленном суставе сохранялись в полном объеме, ходьба без опоры, походка ровная. Послеоперационный рубец – без особенностей. При КТ-контроле – признаки репаративного ремоделирования и аллопластики в зоне ранее выявленного литического очага (рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diacinti D., Cipriani C., Biamonte F., Pepe J., Colangelo L., Kripa E., Iannacone A., Orlandi M., Guarnieri V., Diacinti D., Minisola S. Imaging technologies in the differential diagnosis and follow-up of brown tumor in primary hyperparathyroidism: Case report and review of the literature. *Bone Rep.* 2020; 14: 100745. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100745.
2. Tariq M.U., Din N.U., Qureshi M.B., Park Y.K. Chondroblastoma of foot bones; a clinicopathological study of 29 cases confirming the diagnostic utility of H3K36M and H3G34W antibodies at an uncommon site. *Ann Diagn Pathol.* 2023; 65: 152135. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152135.
3. Walsh H., Crane H., Hunter K.D. Giant cell lesions of the jaws. *Diagn. Histopathol.* 2022; 28(5): 217–27. doi: 10.1016/j.mpdhp.2022.02.002.
4. Unni K.K., Inwards C.Y. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2010. 402 p.
5. Zhong Y., Huang Y., Luo J., Ye Y. Misdiagnosis of brown tumour caused by primary hyperparathyroidism: a case report with literature review. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 66. doi: 10.1186/s12902-022-00971-2.
6. Aghaghazvini L., Sharifian H., Rasuli B. Primary Hyperparathyroidism Misdiagnosed as Giant Cell Bone Tumor of Maxillary Sinus: A Case Report. *Iran J Radiol.* 2016; 13(1): e13260. doi: 10.5812/iranradiol.13260.
7. Borbolla-Pertierra A.M., Guinto-Arcos E., Rodriguez-Reyes A., Moreno G.G., Olvera-Morale O. Brown tumour involving the orbit: case report and review of the literature. *Can J Ophthalmol.* 2016; 51(4): 125–27. doi: 10.1016/j.cjco.2016.02.020.
8. Hameed M. Giant cell-rich lesions of bone. *Diagn Histopathol.* 2020. 26(10): 474–83. doi: 10.1016/j.mpdhp.2020.07.005.
9. Hatipoglu E., Eskazan A.E., Celik O., Kantarci F., Kadioglu P. Diagnostic dilemma: metastatic bone malignancy or primary hyperparathyroidism with brown tumor. *Open J Intern. Med.* 2013; 3: 60–62.
10. Mascarenhas L.S., Marchionni A.M.T., Rebouças D.S., Neri J.S.V., Ribeiro A., Medrado A.P. Brown tumor as a result of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *J Oral Diag.* 2016; 1. doi: 10.5935/2525-5711.20160021.
11. Öç Y., Kılınç B.E., Gültekin O., Yazar E.A., Varol A., Özdemir H.M. Brown tumor and hyperparathyroidism in orthopaedic surgery. *Türk J Osteoporos.* 2021; 27(1): 24–29. doi: 10.4274/tod.galenos.2020.72677.
12. Proimos E., Chimona T.S., Tamiolakis D., Tzanakakis M.G., Papadakis C.E. Brown tumor of the maxillary sinus in a patient with primary hyperparathyroidism: a case report. *J Med Case Rep.* 2009; 3: 7495. doi: 10.4076/1752-1947-3-7495.
13. Rao D.S., Kalappanavar A.N., Annigeri R.G. Normocalcemic hyperparathyroidism manifesting as brown tumor of mandible: a case report. *J Orofac Sci.* 2016; 8(1): 71–73. doi: 10.4103/0975-8844.181933.
14. Wu Y., Cheng W., Zhang X., Li Z., Liu Y., Bai W. Neurofibromatosis type I-associated malignant peripheral nerve sheath tumors: a case report and literature review. *Arch Med Sci.* 2020; 16(6): 1476–82. doi: 10.5114/aoms.2020.100309.
15. Paramita R.D., Rahardjo P. Multiple brown tumor in late adolescence mimicking bone metastasis: A challenging case report. *Radiol Case Rep.* 2024; 19(10): 4266–72. doi: 10.1016/j.radcr.2024.07.008.
16. Choi J.H., Kim K.J., Lee Y.J., Kim S.H., Kim S.G., Jung K.Y., Choi D.S., Kim N.H. Primary Hyperparathyroidism with Extensive Brown Tumors and Multiple Fractures in a 20-Year-Old Woman. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015; 30(4): 614–19. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.614.
17. Rossi B., Ferraresi V., Appetecchia M.L., Novello M., Zoccali C. Giant cell tumor of bone in a patient with diagnosis of primary hyperparathyroidism: a challenge in differential diagnosis with brown tumor. *Skeletal Radiol.* 2014; 43(5): 693–97. doi: 10.1007/s00256-013-1770-9.
18. Shetty A.D., Namitha J., James L. Brown tumor of mandible in association with primary hyperparathyroidism: a case report. *J Int Oral Health.* 2015; 7(2): 50–52.
19. Selvi F., Cakar S., Tanakol R., Guler S.D., Keskin C. Brown tumour of the maxilla and mandible: a rare complication of tertiary hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009; 38(1): 53–58. doi: 10.1259/dmfr/81694583.
20. Aljabri K.S.J., Bokhari A.A., Bokhari S.A., Alshareef M.A., Alhumidi A., Aljabri B.K. Wide spread skeletal bones involvements of brown tumors in a patient with an ectopic mediastinal parathyroid adenoma: a case report and review of literature. *Med Case Rep.* 2016; 2(3): 32. doi: 10.21767/2471-8041.1000032.
21. Rekhi B., Dave V., Butle A., Dharavath B., Khetale S., Redhu A.K., Singh R., Dutt A. Immunohistochemical expression of H3.3 G34W in 100 giant cell tumors of bone and its diagnostic mimics, including its value in resolving uncommon diagnostic scenarios: A single institutional study at a tertiary cancer referral center, India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2024; 67(3): 542–52. doi: 10.4103/ijpm.ijpm.886_23.
22. *Tumors and tumor-like lesions of bone: for surgical pathologists, orthopedic surgeons and radiologists.* Ed. by E. Santini-Araujo, R.K. Kalil, F. Bertoni, Y.K. Park. London; New York: Springer, 2015. 994 p. ISBN: 978-1-4471-6577-4. doi: 10.1007/978-1-4471-6578-1.
23. Priyanthan T., Hermann A.P., Bojsen J.A., Krøigaard A.B., Bistrup C., Pedersen E.B. Multiple Focal Brown Tumors (Osteitis Fibrosa Cystica) in a Renal Transplant Recipient. *Case Rep Nephrol.* 2022; 4675041. doi: 10.1155/2022/4675041.
24. Jakubowski J.M., Velez I., McClure S.A. Brown tumor as a result of hyperparathyroidism in an end-stage renal disease patient. *Case Rep Radiol.* 2011; 415476. doi: 10.1155/2011/415476.
25. Kamal A.F., Isdianto P.A., Abdullah A., Kodrat E. Brown tumors of hyperparathyroidism misdiagnosed as multifocal giant cell tumors of bone: a case report. *Hum Pathol: Case Rep.* 2020; 21: 200385. doi: 10.1016/j.ehpc.2020.200385.
26. Manzi F.F.P., Bhambhani V., Vattoth S., Subedi S.K., Bag A.K., O'Malley J.P. Primary hyperparathyroidism-related brown tumors mimicking other giant cell-containing skeletal tumors: role of correlative imaging in diagnosis. *J Nucl Med Technol.* 2013; 41(1): 46–48. doi: 10.2967/jnm.112.115204.
27. Ito K., Ikuta K., Nishida Y., Sakai T., Imagama S. Spontaneous regression of brown tumor in a patient treated with peritoneal dialysis. *Cureus.* 2021; 13(8): e17078. doi: 10.7759/cureus.17078.
28. Vaishya R., Agarwal A., Singh H., Vijay V. Multiple 'brown tumors' masquerading as metastatic bone disease. *Cureus.* 2015; 7(12): e431. doi: 10.7759/cureus.431.
29. Shooshtarizadeh T., Rahimi M., Movahedinia S. P63 expression as a biomarker discriminating giant cell tumor of bone from other giant cell-rich bone lesions. *Pathol Res Pract.* 2016; 212(10): 876–79. doi: 10.1016/j.prp.2016.07.007.
30. Yamamoto H., Iwasaki T., Yamada Y., Matsumoto Y., Otsuka H., Yoshimoto M., Kohashi K., Taguchi K., Yokoyama R., Nakashima Y., Oda Y. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone. *Hum Pathol.* 2018; 73: 41–50. doi: 10.1016/j.humpath.2017.11.020.

Поступила/Received 16.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 02.10.2025

Принята к публикации/Accepted 21.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Николай Вольтович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1627-5226. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57206755190. ORCID: 0000-0002-4066-2688.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Хакимов Хуршед Илхомжонович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минз-

драва России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4799-2673. Researcher ID (WOS): AGB-1459-2022. Author ID (Scopus): 57996937000. ORCID: 0000-0002-8676-2932.

Анисеня Илья Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3003-8744. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381. ORCID: 0000-0003-3882-4665.

Лоос Дмитрий Максимович, патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Бокова Устинья Анатольевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3546-0527. Researcher ID (WOS): AAX-9705-2021. Author ID (Scopus): 57226147765. ORCID: 0000-0003-2179-5685.

ВКЛАД АВТОРОВ

Васильев Николай Вольтович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Вторушин Сергей Владимирович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Хакимов Хуршед Илхомжонович: критический пересмотр и правка черновика статьи, описание клинического случая.

Анисеня Илья Иванович: критический пересмотр и правка черновика статьи.

Лоос Дмитрий Максимович: правка черновика статьи.

Бокова Устинья Анатольевна: правка 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

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (Регистрационный номер темы 125042105351-3).

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: 14.02.24).

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Vasiliev, MD, DSc, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57206755190. ORCID: 0000-0002-4066-2688.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Khurshed I. Khakimov, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AGB-1459-2022. Author ID (Scopus): 57996937000. ORCID: 0000-0002-8676-2932.

Ilya I. Anisenya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381. ORCID: 0000-0003-3882-4665.

Dmitriy M. Loos, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Ustinia A. Bokova, PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAX-9705-2021. Author ID (Scopus): 57226147765. ORCID: 0000-0003-2179-5685.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nicolay V. Vasiliev: study conception, critical revision and editing of the draft manuscript.

Sergey V. Vtorushin: study conception, critical revision and editing of the draft manuscript.

Khurshed I. Khakimov: critical revision and editing of the draft manuscript, description of the clinical case.

Ilya I. Anisenya: critical revision and editing of the draft manuscript.

Dmitriy M. Loos: editing of the draft manuscript.

Ustinia A. Bokova: editing of the draft manuscript.

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

Funding

The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (Registration number 125042105351-3).

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 14/02/2024).

ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН, ПРОФЕССОР А.М. БЕЛЯЕВ. К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



28 октября 2025 г. исполнилось 65 лет члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, директору ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, главному внештатному онкологу Северо-Западного федерального округа, заведующему кафедрой онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Алексею Михайловичу Беляеву.

А.М. Беляев родился в г. Армавире Краснодарского края. После завершения учебы в медицинском училище работал фельдшером «Скорой помощи». В 1986 г. А.М. Беляев с «золотой» медалью закончил факультет подготовки врачей для Военно-Морского Флота Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Приобщился к практической работе хирурга со второго курса Военно-медицинской академии, участвуя в дежурствах по оказанию неотложной хирургической помощи. Квалификацию хирурга получил на Ленинградской военно-морской базе, 3 года служил начальником медицинской службы военного корабля и совершил 2 дальних океанских похода.

С 1989 по 1992 г. А.М. Беляев обучался в адъюнктуре Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, затем преподавал в академии на кафедре военно-морской госпитальной хирургии. В 1993 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Морфо-функциональные особенности мягких тканей вокруг огнестрельной раны». Проводил экстренные хирургические вмешательства при опухолях брюшной полости на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» и Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

В 2004 г. А.М. Беляев защитил докторскую диссертацию на тему «Циторедуктивные опе-

рации и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия в комплексном лечении распространенных форм абдоминального рака». С 2004 по 2010 г. руководил научным отделом онкологии и клиническим отделением неотложной онкологии Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, занимался организацией неотложной и паллиативной помощи онкологическим больным с различными формами рака, прежде всего кишечной непроходимостью при колоректальном раке. С 2008 по 2010 г. был начальником кафедры военно-морской госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В 2010 г. А.М. Беляев назначен директором ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где стал активно внедрять современные высокотехнологичные лечебные методы: химиоперфузионные технологии при распространенных опухолях, малоинвазивные, в том числе эндоскопические, вмешательства, а также комбинированные и комплексные методы лечения, персонализированные подходы в лечении онкологических заболеваний. В 2011 г. А.М. Беляев назначен заведующим кафедрой онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. В 2013 г. А.М. Беляев избран президентом Ассоциации онкологов Северо-Запада, организованной под эгидой НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В декабре 2014 г. А.М. Беляев назначен главным внештатным онкологом Северо-Западного федерального округа.

Под руководством А.М. Беляева регулярно организуются научно-практические конференции, в том числе с международным участием. С 2015 г. учреждение является главным научным партнером

крупнейшего международного форума «Белые ночи», объединяющего широкий круг специалистов в области фундаментальной и клинической онкологии, правовых и экономических аспектов оказания онкологической помощи. Алексей Михайлович Беляев регулярно принимает участие в качестве докладчика и сопредседателя на съездах онкологов и радиологов России и в ряде ежегодных форумов.

По инициативе А.М. Беляева в 2019 г. создан первый в России раковый регистр на уровне федерального округа (взрослый и детский), в результате чего появились новые аналитические возможности оценки эффективности противораковых мероприятий, осуществляемых в России. Они были внедрены в различных субъектах Северо-Западного федерального округа, что позволило повысить качество анализируемого материала по всем без исключения локализациям опухолей.

Благодаря А.М. Беляеву в 2022 г. организован центр по производству биомедицинских клеточных продуктов, а именно разработанной аутологичной дендритно-клеточной вакцины, направленной на активацию опухолеспецифического иммунного ответа и разрушение таргетных клеток в опухолевых очагах. Активно идут исследования в области CAR-T-клеточной терапии.

А.М. Беляев является автором более 400 научных работ, в том числе 33 монографий, 338 научных статей, 89 учебных изданий, 6 клинических руководств, 36 изобретений и рационализаторских предложений. Под его руководством защищено 10 кандидатских и 3 докторские диссертации.

А.М. Беляев является главным редактором научно-практического, рецензируемого журнала «Вопросы онкологии», членом редакционных коллегий рецензируемых журналов: «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «Евразийский онкологический журнал», «Поволжский онкологический вестник», «Российский онкологический журнал», «РМЖ. Медицинское обозрение», «Биомедицинский журнал Medline.ru».

За огромный вклад в развитие онкологии Алексей Михайлович Беляев награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (2010), почетной грамотой Северо-западного отделения Российской академии медицинских наук (2012), благодарностью Законодательного собрания Санкт-Петербурга (2012), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Минздрава России (2015), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» Минздрава России (2017), знаком отличия «За заслуги перед Санкт-Петербургом» (2020), почетной грамотой Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (2020), благодарностью Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации (2020), почетной грамотой Законодательного собрания Санкт-Петербурга (2021), благодарностью Председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации (2021), благодарностью министра здравоохранения Российской Федерации (2021), памятным знаком «350 лет Петру Великому» (2022), почетным знаком «За особый вклад в развитие Санкт-Петербурга» (2024).

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Алексея Михайловича Беляева с юбилеем! Желают крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, талантливых учеников и последователей, успешного воплощения творческих замыслов!

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Е.М. ФРАНЦИЯНЦ



23 сентября 2025 г. научное сообщество и коллеги сердечно поздравили доктора биологических наук, профессора Елену Михайловну Франциянц с 70-летним юбилеем!

Елена Михайловна Франциянц – выдающийся ученый-патолофизиолог и биохимик, чей вклад в изучение фундаментальных механизмов развития опухолевых заболеваний трудно переоценить. Родилась Е.М. Франциянц в Таганроге в семье педагогов. Она уже в юности поняла свое призвание – заниматься наукой. После окончания биолого-почвенного факультета Ростовского государственного университета в 1978 г. Е.М. Франциянц начала свой профессиональный путь в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета, а в 1985 г. перешла в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Здесь она прошла путь от старшего научного сотрудника, руководителя биохимической лаборатории (1990–2000 гг.) и лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей (2014–17 гг.) до заместителя генерального директора по науке (2017 г. – по настоящее время).

Научные интересы Е.М. Франциянц сосредоточены на исследовании патогенеза опухолевой болезни, включая изучение активности антиокислительных систем при канцерогенезе и росте опухолей. Её работы раскрыли новые аспекты перестройки метаболизма организма, приводящие к возникновению и росту экспериментальных опухолей. На основе этих исследований в клиническую практику был внедрен комплекс биохимических показателей для прогнозирования течения злокачественного процесса и оценки эффективности противоопухолевого лечения, а также разрабо-

тана серия биохимических методик, позволяющих индивидуализировать специфическое противоопухолевое лечение. Существенный вклад профессор Е.М. Франциянц внесла в понимание роли гормонального дисбаланса и медиаторных нарушений в развитии злокачественных процессов.

В настоящее время, являясь заместителем генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Е.М. Франциянц руководит исследованиями по изучению митохондриальной дисфункции при росте злокачественных опухолей, а также экспериментальными разработками таргетных препаратов и дендритноклеточных вакцин.

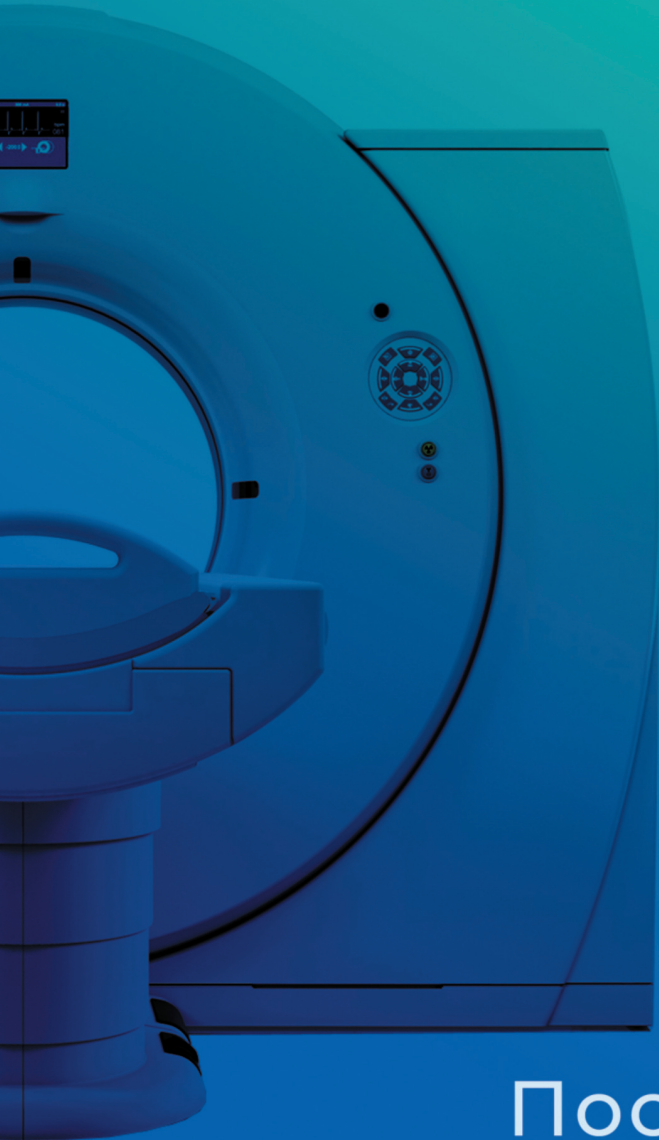
Результаты многолетней плодотворной работы Е.М. Франциянц нашли отражение в более чем 1000 научных публикаций, включая 559 статей в рейтинговых журналах, 205 патентов на изобретения и 8 монографий, среди которых особое место занимают монографии «Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни» (1995), «Комплексное лечение первичных злокачественных глиальных опухолей больших полушарий» (2014), «Цитологическая, морфологическая и иммуногистохимическая диагностика опухолей центральной нервной системы» (2015), «Патогенетические аспекты метастатического поражения печени (экспериментальное исследование)» (2022) и «Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза меланомы (экспериментально-клиническое исследование)» (2023).

Она является консультантом практических и теоретических научных работ, руководителем 7 кандидатских и 7 докторских диссертаций, заместителем председателя Ученого совета и членом диссертационного совета НМИЦ онкологии.

Профессор Елена Михайловна Франциянц – талантливый и увлеченный ученый, обладающий глубокими знаниями, эрудицией и аналитическим мышлением. Ее отличают не только профессио-

нальные качества, но и душевная теплота, красота и умение сочетать научную деятельность с радостями семейной жизни.

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра онкологии и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Елену Михайловну с юбилеем! Желают крепкого здоровья, благополучия, новых научных свершений и неиссякаемой энергии для достижения поставленных целей! Пусть исследования и разработки принесут огромную пользу обществу и заслуженное признание!



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