

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 24, № 6' 2025

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 29.12.2025 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 25,5; усл. печ. л. 23,7; уч.-изд. л. 25,1.

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, № 6 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. ФC77-85416.

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

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

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



Printed: 29.12.2025
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, № 6 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

Новогоднее поздравление от главного редактора	5
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Обходский А.В., Обходская Е.В., Лаконкин В.С., Родионов Е.О., Кульбакин Д.Е., Подолько Д.В., Сачков В.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л.</i> Эффективность ранней диагностики рака легкого по составу выдыхаемого воздуха на основе нейросетевого и мультимодального подхода	7
<i>Тонеев Е.А., Прохоров Д.Д., Павлов М.О., Родионова Е.А., Гасанов З.Ф.</i> Неспецифические факторы риска как основа прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза при правосторонней, левосторонней гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки: разработка и внутренняя валидация модели	19
<i>Кузнецов Н.О., Новиков Р.В., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Антипов Ф.Е., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Канеев С.В., Беляев А.М.</i> Анализ длительного наблюдения за эффективностью и безопасностью режимов умеренного гипофракционирования дозы при спасительной лучевой терапии после радикальной простатэктомии	31
<i>Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К.</i> Анализ клинических проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан с «in-frame» делециями в гене <i>NF1</i>	40

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Шагабудинова А.К., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В.</i> Экспрессия генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при проведении неоадьювантной химиотерапии	48
<i>Ибрагимбекова М.М., Мурачуев М.А., Янус Г.А., Буттаева Б.Н., Романько А.А., Ломакова А.Е., Белогубова Е.В., Преображенская Е.В., Семина М.В., Суспицын Е.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н.</i> Спектр генетических вариантов, ассоциированных с наследственным раком молочной железы и яичника, у пациенток из Республики Дагестан	59
<i>Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гуров Е.А., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Студенников А.Е., Елисейкин А.М., Захаров В.Н., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И.</i> Комплексная иммуногормональная оценка риска возникновения рака молочной железы у женщин в постменопаузе	70
<i>Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Алифанов В.В., Пудова Е.С., Перельмутер В.М.</i> Особенности экспрессии субъединиц интегринов αV и $\beta 3$ в первичной опухоли при прогрессировании рака молочной железы	82

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Родина Т.А., Гуменецкая Ю.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Лучевая терапия после радикальной простатэктомии. Нерешенные вопросы – на примере клинических случаев	91
<i>Соловьев В.Ю., Жеравин А.А., Киселев Р.С.</i> Предварительные результаты использования костно-замещающего материала «Рекост» в хирургическом лечении опухолей костей (на англ.)	99

ОБЗОРЫ

<i>Любченко Л.Н., Чернавина К.М., Каприн И.А., Мошуров Р.И., Трифанов В.С., Борова В.С., Коваленко С.П., Фэй Ци (元飞), Лу Тан (唐露), Жарова Е.П., Капранов Ф., Каприн А.Д.</i> Инновационные геномные технологии неинвазивного скрининга злокачественных новообразований	108
<i>Maher Monir Akl, Amr Ahmed.</i> Перепрофилирование эзопиклона, небензодиазепинового модулятора ГАМК-А, в сочетании с иммунотерапией PD-1/PD-L1 для перепрограммирования микроокружения глиомы – перспектива (на англ.)	127
<i>Венглер Д.С., Кулигина Е.В., Васильева Н.С., Рихтер В.А., Чернышова А.Л., Тамкович С.Н.</i> Препараты на основе онколитических вирусов как перспективные средства для лечения глиобластомы (на англ.)	138
<i>Зуев А.С., Бокова У.А., Васильев С.А.</i> Технологии высокопроизводительного анализа метилирования ДНК: от генома к панелям генов	149
<i>Муразов Я.Г., Ковалева М.А., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г.</i> Ортотопические модели в экспериментальной онкологии: обзор литературы. К 150-летию первой успешной серийной трансплантации опухоли у животных	160

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Бересток Т.С., Ермощенко М.В., Галкин В.Н., Семенова А.Б., Диденко В.В., Шаталов В.Г., Исаева О.И., Богатырёва М.А., Старцева О.И., Эминова К.Р.</i> Редкое новообразование молочной железы: клинический случай аденомиоэпителиомы	173
<i>Левицкий А.В., Чемулова В.Ю., Авдалян А.М., Мосин С.В., Тер-Ованесов М.Д., Колган Е.С.</i> Клиническое наблюдение типичного карциноида легкого с АКГГ-паранеопластическим синдромом	183
<i>Байрамов Р.Б., Гусейнова С.Э., Магеррамов З.А., Байрамлы Ф.Р.</i> Солитарный метастаз рака желудка в правую прямую мышцу живота спустя 15 лет после гастрэктомии (на англ.)	192

ЮБИЛЕИ

К 85-летию со дня рождения профессора Ю.А. Дыхно	199
К 70-летию профессора Е.Ю. Златник	201

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора П.В. Светицкого	203
---	-----

CONTENTS

New year message from the editor-in-chief	6
---	---

CLINICAL STUDIES

Obkhodskiy A.V., Obkhodskaya E.V., Lakonkin V.S., Rodionov E.O., Kulbakin D.E., Podolko D.V., Sachkov V.I., Chernov V.I., Choyazonov E.L. Effectiveness of lung cancer early diagnosis by analysing exhaled breath composition using neural network and multimodal approach	7
Toneev E.A., Prokhorov D.D., Pavlov M.O., Rodionova E.A., Gasanov Z.F. Non-specific risk factors for predicting intestinal anastomotic leakage following right/left hemicolectomy and sigmoidectomy: development and internal validation of a model	19
Kuznetsov N.O., Novikov R.V., Novikov S.N., Samartseva E.E., Ilin N.D., Merezko Y.O., Antipov P.E., Gotovchikova M.Yu., Melnik Y.S., Ponomareva O.I., Kanaev S.V., Belyaev A.M. Long-term analysis of the efficacy and safety of moderate hypofractionation regimens in salvage radiotherapy after radical prostatectomy	31
Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Karunas A.S., Khusnutdinova E.K. Analysis of clinical manifestations of neurofibromatosis type 1 in patients with in-frame mutations in the <i>NF1</i> gene from the Republic of Bashkortostan	40

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Shagabudinova A.K., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Garbukov E.Yu., Litviakov N.V. Expression of excision repair genes in breast tumors during neoadjuvant chemotherapy	48
Ibragimbekova M.M., Murachuev M.A., Yanus G.A., Buttaeva B.N., Romanko A.A., Lomakova A.E., Belogubova E.V., Preobrazhenskaya E.V., Syomina M.V., Suspitsin E.N., Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Spectrum of pathogenic variants associated with hereditary breast and ovarian cancer in the Republic of Dagestan	59
Glushkov A.N., Polenok E.G., Gurov E.A., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Studennikov A.E., Eliseikin A.M., Zakharov V.N., Antonov A.V., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Kolpinsky G.I. Comprehensive immuno-hormonal assessment of the risk of breast cancer in postmenopausal women	70
Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigoryeva E.S., Tashireva L.A., Zavyalov A.V., Popova V.E., Alifanov V.V., Pudova E.S., Perelmutter V.M. Expression of α V and β 3 integrins in primary breast tumors during cancer progression	82

ONCOLOGY PRACTICE

Rodina T.A., Gumenetskaya Y.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Radiation therapy after radical prostatectomy: unresolved issues illustrated by clinical cases	91
Solovyov V.Y., Zheravin A.A., Kiselev R.S. Preliminary results of the use of bone substitute material "Rekost" in surgical treatment of bone tumors	99

REVIEWS

Lyubchenko L.N., Chernavina K.M., Kaprin I.A., Moshurov R.I., Trifanov V.S., Borobova V.S., Kovalenko S.P., Fei Qi (元飞), Lu Tang (唐露), Zharova E.P., Kapranov P., Kaprin A.D. Innovative genomic technologies for non-invasive cancer screening	108
Maher Monir Akl, Amr Ahmed. Repurposing Eszopiclone A Non-Benzodiazepine GABA-A Modulator Synergizing with PD-1/PD-L1 Immunotherapy to Reprogram the Glioma Microenvironment – A Perspective	127
Vengler D.E., Kuligina E.V., Vasileva N.S., Richter V.A., Chernyshova A.L., Tamkovich S.N. Oncolytic viruses as promising agents for treating glioblastoma	138
Zuev A.S., Bokova U.A., Vasilyev S.A. High-throughput DNA methylation analysis technologies: from genome to gene panels	149
Murazov Ia.G., Kovaleva M.A., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G. Orthotopic models in cancer research: a literature review. To the 150 th anniversary of the first successful serial tumor transplantation in animals	160

CASE REPORTS

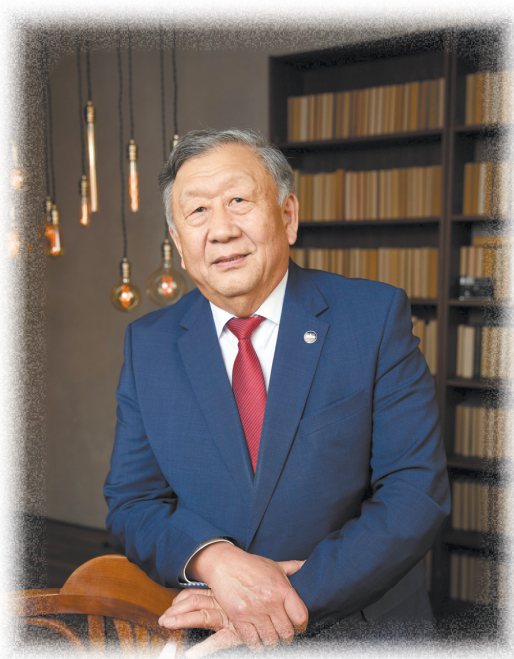
Berestok T.S., Ermoshchenkova M.V., Galkin V.N., Semenova A.B., Didenko V.V., Shatalov V.G., Isaeva O.I., Bogatyreva M.A., Startseva O.I., Eminova K.R. Adenomyoepithelioma of the breast: a case report	173
Levitskiy A.V., Chemulova V.Ju., Avdelean A.M., Mosin S.V., Ter-Ovanesov M.D., Kolgan E.S. Typical lung carcinoid tumor with ACTH-paraneoplastic syndrome: A case report	183
Bayramov R.B., Huseynova S.E., Maharramov Z.A., Bayramli F.R. Solitary metastasis of gastric carcinoma in the right rectus abdominis muscle 15 years after total gastrectomy	192

ANNIVERSARIES

To the 85th anniversary of Prof. Yu.A. Dykhno	199
To the 70th anniversary of Prof. E.Yu. Zlatnik	201

OBITUARY

In memory of Prof. P.V. Svetitsky	203
---	-----



Дорогие друзья, коллеги!

Совсем скоро 2025 год станет историей. Уходящий год был богатым на радостные события, связанные с нашим журналом. Наукометрические показатели «Сибирского онкологического журнала» значительно выросли. Произошел скачок почти в два раза двухлетнего импакт-фактора в БД РИНЦ, увеличился импакт-фактор в БД Scopus, журнал был отнесен к наивысшему первому уровню «Белого списка» и вошел в первую категорию ВАК. «Сибирский онкологический журнал» занимает достойное место в ряду изданий, компетентно отражающих все многообразие онкологических проблем. Научные работники и практикующие специалисты видят в нем надежного помощника в профессиональной деятельности.

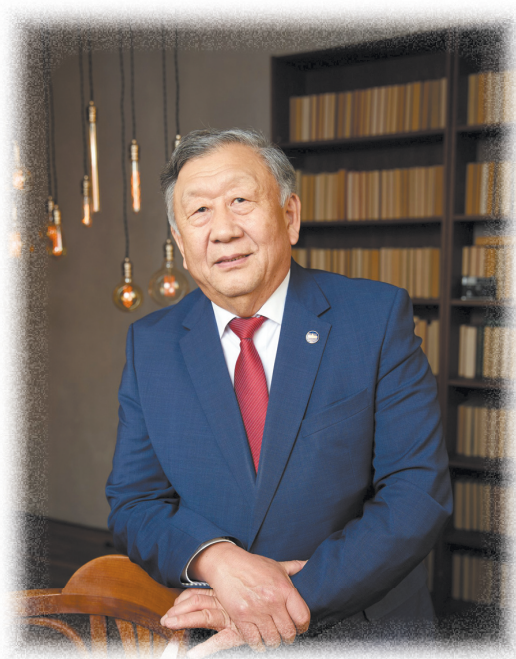
Годовой рубеж – это всегда повод не только подвести итоги, но и пристально всмотреться в будущее. Журналу предстоит решать все более сложные задачи, диктуемые новыми историческими условиями. Они включают в себя использование новейших технологий в редакционно-издательском процессе, дальнейшее повышение научного уровня журнала, обогащение его тематики, укрепление связей с читателями и др.

Мы хорошо понимаем, что результаты нашего издания зависят от слаженной работы авторов, рецензентов, редакции. Благодарим всех, кто принимал участие в подготовке выпусков 2025 года, и надеемся, что наши связи с годами будут только крепнуть.

Пусть наступающий 2026 год откроет новые возможности и перспективы, будет щедрым на приятные события и счастливые моменты. Желаю вам здоровья, удачи, реализации самых смелых планов и замыслов.

*С наилучшими пожеланиями,
главный редактор
«Сибирского онкологического журнала»
академик РАН, профессор*

Е.Л. Чойзонов



Dear friends and colleagues,

New Year is right around the corner. The past year was rich in joyful events related to our journal. The scientometric indicators of the Siberian Journal of Oncology have increased significantly. The two-year impact factor in the Russian Science Citation Index (RSCI) database nearly doubled, the impact factor in the Scopus database increased, and the journal was assigned to the highest level of the White List and entered the first category of the Higher Attestation Commission (HAC). The Siberian Journal of Oncology is a respected Russian peer-reviewed journal covering all aspects of oncology, making it a valuable, reliable source for researchers and practitioners.

A year's milestone is always an opportunity not only to take stock of the past but also to look closely to the future. The journal faces increasingly complex challenges dictated by new historical conditions. These include the use of cutting-edge technologies in the editorial and publishing process, further enhancing the journal's scientific standard, expanding its subject matter, and strengthening its ties with readers.

The success of our journal relies on shared responsibility of authors, reviewers, and editors. We thank everyone for successful 2025 publications and we hope that our partnership will only grow stronger over the years.

May the coming year 2026 open up new opportunities and prospects, and be filled with pleasant events and happy moments. I wish you health, good luck, and the fulfillment of your boldest plans and ambitions.

Best regards,

*Prof. E.L. Choyazonov
Editor-in-chief
Siberian Journal of Oncology*

Для цитирования: Обходский А.В., Обходская Е.В., Лаконкин В.С., Родионов Е.О., Кульбакин Д.Е., Подолько Д.В., Сачков В.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Эффективность ранней диагностики рака легкого по составу выдыхаемого воздуха на основе нейросетевого и мультимодального подхода. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 7–18. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-7-18

For citation: Obkhodskiy A.V., Obkhodskaya E.V., Lakonkin V.S., Rodionov E.O., Kulbakin D.E., Podolko D.V., Sachkov V.I., Chernov V.I., Choynzonov E.L. Effectiveness of lung cancer early diagnosis by analysing exhaled breath composition using neural network and multimodal approach. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 7–18. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-7-18

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО ПО СОСТАВУ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОГО И МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА

А.В. Обходский^{1,2}, Е.В. Обходская^{1,3}, В.С. Лаконкин^{1,2}, Е.О. Родионов^{1,4},
Д.Е. Кульбакин¹, Д.В. Подолько¹, В.И. Сачков^{1,3}, В.И. Чернов^{1,2,5},
Е.Л. Чойнзонов^{1,4}

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

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр-т Ленина, 30

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр-т Ленина, 36

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁵НИЦ «Курчатовский институт»
Россия, 123098, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

Аннотация

Введение. Пятилетняя выживаемость больных раком легких (РЛ) составляет 22 %. Успешный исход борьбы с этим заболеванием во многом зависит от его выявления на ранних стадиях. Развитие РЛ определяется факторами риска: курением, профессиональными экспозициями, инфекциями, генетической предрасположенностью, наличием хронических заболеваний и др. Принятие во внимание факторов риска позволит повысить эффективность автоматизированных газоаналитических комплексов диагностики РЛ по выдыхаемому воздуху. Такие комплексы являются перспективными для применения масштабируемых алгоритмов нейросетевой обработки данных для неинвазивной диагностики РЛ на ранних стадиях. **Цель исследования** – оценка эффективности метода диагностики рака легкого по выдыхаемому воздуху на основе данных от 100 добровольцев и улучшение его характеристик путем применения мультимодального подхода, учитывающего состав выдыхаемого воздуха и факторы риска заболевания. **Материал и методы.** В базу данных, наряду с пробами выдыхаемого воздуха, включались данные анамнеза. Для обработки данных применялись нейронные сети с вариацией архитектур, обеспечивающие улучшение показателей эффективности диагностики. Набор данных для обучения нейросетевых классификаторов включал пробы выдыхаемого воздуха от 100 добровольцев, из них 47 здоровых лиц по данным диспансеризации и 53 пациента с морфологически подтвержденным РЛ. В качестве факторов риска заболевания анализировались возраст, факт курения и наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Результаты.** Интеграция данных, включающих состав выдыхаемого воздуха и факторы риска РЛ, при обработке единой нейронной сетью приводит к увеличению ее первоначальной мономодальной архитектуры на 3 %. Учет сравнительно небольшого количества

факторов риска, таких как возраст, пол, курение и наличие ХОБЛ, позволяет повысить чувствительность классификатора на 1,89 %, специфичность – на 6,39 %. Лучшие показатели обобщающей способности нейросетевого классификатора достигаются при двухпоточной гибридной модели с нормализацией.

Заключение. Учет данных анамнеза, таких как возраст, курение и наличие ХОБЛ, дополнительно к показателям состава выдыхаемого воздуха в едином нейросетевом классификаторе позволяет повысить точность диагностики рака легкого по выдыхаемому воздуху в среднем на 4 %. Этот эффект и расширение учитываемых факторов риска при диагностике рака легкого по выдыхаемому воздуху позволяют повысить достоверность результатов скрининга.

Ключевые слова: рак легких, неинвазивная диагностика, выдыхаемый воздух, факторы риска, мультимодальные данные, искусственная нейронная сеть, показатели эффективности.

EFFECTIVENESS OF LUNG CANCER EARLY DIAGNOSIS BY ANALYSING EXHALED BREATH COMPOSITION USING NEURAL NETWORK AND MULTIMODAL APPROACH

A.V. Obkhodskiy^{1,2}, E.V. Obkhodskaya^{1,3}, V.S. Lakonkin^{1,2}, E.O. Rodionov^{1,4},
D.E. Kulbakin¹, D.V. Podolko¹, V.I. Sachkov^{1,3}, V.I. Chernov^{1,2,5},
E.L. Choyznzonov^{1,4}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenin St., Tomsk, 634050, Russia

³National Research Tomsk State University
36, Lenin St., Tomsk, 634050, Russia

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁵National Research Center «Kurchatov Institute»
1, Akademika Kurchatova St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Background. The five-year survival rate of lung cancer patients remains extremely low, with the average rate of 22 %. Early detection of this disease can improve survival rates and reduce mortality. Lung cancer development is influenced by various risk factors, with smoking being the most significant, followed by other factors like occupational exposure, infections, genetic predisposition, presence of chronic diseases, etc. Considering risk factors is crucial for improving the efficacy of automated gas analysis complexes for lung cancer diagnosis. These complexes are promising for the application of scalable neural network data processing algorithms for noninvasive diagnosis of early stage lung cancer. **Purpose of the study:** to evaluate the effectiveness of the multimodal lung cancer detection method by analyzing the exhaled breath composition from 100 volunteers using simultaneous assessment of the exhaled breath composition and risk factors. **Material and Methods.** Along with exhaled breath samples, the study database also recorded all volunteers' medical history data. Neural networks with a variety of architectures were used for data processing. The dataset for training neural network classifiers included exhaled breath samples from 100 volunteers, including 47 from healthy subjects and 53 from patients with morphologically confirmed lung cancer. Data determining the age group, smoking status and the presence of chronic lung diseases were analyzed as risk factors for lung cancer. **Results.** The integration of data, including exhaled breath composition and lung cancer risk factors, into a single neural network results in a 3 % increase in its original monomodal architecture. Taking into account a relatively small number of risk factors, such as age, gender, smoking status and COPD, increases the classifier's sensitivity by 1.89 % and specificity by 6.39 %. The best generalization performance of the neural network classifier is achieved with a two-stream hybrid model with normalization. **Conclusion.** By incorporating diverse patient history data, such as age, smoking history, and chronic diseases, in addition to exhaled air composition data, into a unified neural network classifier, the accuracy of the exhaled air method for lung cancer diagnosis can be increased by an average of 4 %. This improvement, coupled with the expanded range of risk factors considered in the future application of the exhaled air method for lung cancer diagnosis in medical practice, will improve the reliability of population screening results.

Key words: lung cancer, non-invasive diagnosis, exhaled air, risk factors, multimodal data, artificial neural network, performance indicators.

Введение

В мировой структуре причин смертности от злокачественных новообразований на рак легкого (РЛ) приходится около 25 % случаев. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения, пятилетняя выживаемость пациентов с РЛ составляет 22 % [1].

Курение табака является главной причиной основных гистологических типов рака легкого [2]. Относительный риск развития РЛ у хронических курильщиков по сравнению с никогда не курившими людьми составляет 20–50 %, при этом длительность курения является дополнительным фактором риска. Даже у бывших курильщиков с большим стажем повышение риска возникновения РЛ сохраняется на протяжении всей жизни. Эпидемиологические исследования подтверждают причинную связь между пассивным курением и повышением риска развития РЛ на 20–30 % [3, 4].

Плюмококлеточный рак легкого чаще ассоциирован с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что проявляется более высокой частотой его выявления, снижением общей выживаемости [5, 6]. Недавние исследования показали, что ХОБЛ у лиц, никогда не куривших, является независимым предиктором заболеваемости РЛ [7]. Выраженность бронхиальной обструкции прямо коррелирует с частотой возникновения рака легкого [8]. Наличие ХОБЛ у онкологических пациентов ассоциировано с худшими клиническими и хирургическими исходами, что подчеркивает необходимость совершенствования стратегий скрининга РЛ у лиц, относящихся к этой группе риска.

Существуют другие подтвержденные факторы риска, влияющие на появление и развитие РЛ. Профессиональные канцерогены ответственны за 5–10 % случаев рака легкого [9]. Наиболее значимым историческим фактором является воздействие асбеста, объединяющего группу природных силикатных волокон (амфиболы и хризотил) [10]. Роль инфекционных агентов в канцерогенезе легких также активно изучается. Перенесенная пневмония ассоциирована с повышением риска рака легкого на 30–57 %, вероятно, вследствие хронического воспаления, окислительного стресса и повреждения ДНК. Инфекция *Chlamydia pneumoniae* повышает риск возникновения РЛ примерно в 1,5 раза. Туберкулез легких повышает риск рака легких на 48–76 %, главным образом за счет индуцированного хронического воспаления и фиброза [2].

Таким образом, рак легкого представляет собой многофакторное заболевание, появление и развитие которого определяется взаимодействием модифицируемых факторов риска (курение, профессиональные экспозиции, инфекции, ожирение) и немодифицируемых факторов, включая генетическую предрасположенность и наличие хронических заболеваний легких. Понимание этих взаимосвязей и принятие во внимание факторов

риска позволят повысить эффективность диагностических методов, применяемых для раннего выявления, профилактики и индивидуализированного лечения РЛ, включая автоматизированные газоаналитические комплексы диагностики злокачественных новообразований по выдыхаемому воздуху, использующих алгоритмы нейросетевого анализа данных [11, 12].

Газовые сенсоры и газоаналитические комплексы на их основе все чаще используются в здравоохранении, в том числе в онкологии, благодаря их потенциалу для неинвазивной диагностики и непрерывного мониторинга состояния пациентов. При этом сохраняются проблемы с качеством и согласованностью данных, получаемых этими комплексами. Процессы предварительной обработки данных с сенсоров требуют всесторонней верификации и повышения достоверности путем комплексирования разнородных данных [13, 14]. Для этого могут подойти данные анамнеза пациентов, определяющие обобщенные факторы риска рака легкого. Наряду с данными, характеризующими состав выдыхаемого воздуха, на вход нейросетевого классификатора газоаналитического комплекса могут подаваться данные анамнеза, такие как возраст, факт курения и наличие ХОБЛ, в режиме процесса мультимодального обучения и применения нейросетевого классификатора в газоаналитических комплексах [13, 15–18]. Интеграция разнородных данных, получаемых с разными настройками диагностического оборудования, моделей глубокого обучения и клинических данных также повышает точность и интерпретируемость моделей нейросетевых классификаторов, открывая путь для персонализированной оценки рисков, оптимизированного лечения и раннего выявления [19, 20].

Цель исследования состояла в выявлении закономерностей, оказывающих влияние на повышение эффективности метода ранней диагностики рака легкого на основе анализа выдыхаемого воздуха и нейросетевой обработки данных, в том числе анализировался потенциал интеграции диагностической информации с полупроводниковых газовых сенсоров и клинических данных, прямую или косвенно определяющих факторы риска рака легкого.

Материал и методы

В ходе исследования отобраны пробы выдыхаемого воздуха у 100 человек. Все участники исследования разделены на 2 группы. Первая группа – 53 пациента с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями легких T1–4T0–3M0–1. Всем пациентам проведено комплексное обследование, которое включало видеобронхоскопию (использовалась эндоскопическая стойка EVIS EXERA II серии 180, фирмы Olympus с применением стандартных видеобронхоскопов), компьютерную томографию на аппарате Siemens

Magnetron Essenza 1,5 T и магнитно-резонансную томографию на аппарате Siemens Somatom Emotion органов грудной клетки. Верификация диагноза осуществлена по данным морфологического исследования биопсийного материала – во всех случаях подтвержден немелкоклеточный рак с равным соотношением плоскоклеточного неороговевающего рака и аденокарциномы легких.

Группа 2 включала 47 человек, у которых на момент проведения исследования не было в анамнезе данных о наличии злокачественных новообразований по результатам клинического, рентгенологического и лабораторного обследований. Критерием исключения из группы 2 являлось наличие любого злокачественного новообразования в анамнезе, возраст до 18 лет, острая инфекция, обострение хронических заболеваний, требующее терапии антибиотиками, беременность или кормление грудью. Для сбора и хранения данных о пробах выдыхаемого воздуха от всех участников исследования применялся газоаналитический комплекс на основе набора неселективных полупроводниковых сенсоров [11, 12].

В исследовании проводилось 3 эксперимента, в каждом из которых применялся один и тот же набор данных, включающий пробы выдыхаемого воздуха от 47 здоровых добровольцев и 53 пациентов с раком легких. Эксперименты проводились при одних и тех же настройках газоаналитического комплекса, но с использованием различных нейросетевых подходов к интеграции клинических данных. Клинические данные включали, кроме данных о выдыхаемом воздухе, данные анамнеза (метаданные) всех участников исследования.

В первом эксперименте классификация проб от здоровых добровольцев и пациентов с раком легких проводилась только на основании данных о пробах выдыхаемого воздуха, т.е. применялся мономодальный подход к обучению нейросетевого классификатора. Данные представляют собой оцифрованные значения сигналов с полупроводниковых сенсоров. Во втором эксперименте данные анамнеза подавались в одном входном слое вместе с данными о выдыхаемом воздухе. В третьем эксперименте использовалась двухпоточная гибридная модель нейросетевого классификатора, а данные анамнеза подавались во втором потоке. Данные о выдыхаемом воздухе во всех экспериментах нормированы на диапазон от 0 до 1, чтобы их градиенты при обучении нейросетевого классификатора соответствовали градиентам данных анамнеза и обеспечивали возможности сравнения результатов 1-го эксперимента с двумя другими.

Клинические данные по здоровым добровольцам и пациентам с раком легких разделены на две категории признаков: демографические и анамнестические (табл. 1). Состав признаков включал возраст, пол, факт курения и наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Для интеграции всех признаков из табл. 2 с данными о пробах выдыхаемого воздуха в рамках мультимодального подхода при обучении нейросетевого классификатора проводилась их предварительная обработка. Для признака «Возраст» можно применять как минимально-максимальную нормализацию, так и обычное деление значения возраста на 100. Для остальных признаков использовалось двоичное преобразование данных

Таблица 1/Table 1

Характеристика сравниваемых групп
Characteristics of the compared groups

Здоровые добровольцы (47 проб выдыхаемого воздуха)/Healthy volunteers (47 exhaled breath samples)		
Категория признака/ Attribute category	Номер признака/ Attribute number	Признак/ Attribute
Демографический/ Demographic	1	Возраст: 25–70 лет, средний возраст – 45,8 года/ Age: 25–70 years, average – 45,8 years
	2	Пол: муж – 24, жен – 23/Gender: men – 24, women – 23
Анамнестический/ Anamnestic	3	Курение: курящих – 6, некурящих – 41 /Smoking: smokers – 6, non-smokers – 41
	4	ХОБЛ/COPD – 0
Пациенты с раком легких (53 пробы выдыхаемого воздуха)/Patients with lung cancer (53 exhaled air samples)		
Категория признака/ Attribute category	Номер признака/ Attribute number	Признак/Attribute
Демографический/ Demographic	1	Возраст: 42–78 лет, средний возраст – 63,0 года/ Age: 42–78 years, average – 63,0 years
	2	Пол: муж – 23, жен – 30/Gender: men – 23, women – 30
Анамнестический/ Anamnestic	3	Курение: курящих – 19, некурящих – 34/Smoking: smokers – 19, non-smokers – 34
	4	ХОБЛ: диагноз ХОБЛ – 16, без диагноза – 37/ COPD – with diagnosis – 16, without diagnosis – 37

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

Таблица 2/Table 2

Форматы кодировок для предварительной обработки данных
Encoding formats for experimental data set preprocessing

Номер признака/ Attribute number	Наименование признака/ Name of the attribute	Формат кодировки признака/ Attribute encoding format
1	Возраст/Age	0,25–0,78
2	Пол/ Gender	1 – мужчина, 0 – женщина/1 – man, 0 – woman
3	Курение/Smoking	1 – курит, 0 – не курит/1 – smokes, 0 – does not smoke
4	ХОБЛ/COPD	1 – с диагнозом, 0 – без диагноза/1 – with diagnosis, 0 – without diagnosis

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

(one-hot encoding). Форматы применяемых кодировок признаков для предварительной обработки экспериментальных данных приведены в табл. 2.

С учетом принятой кодировки на вход нейросетевого классификатора в экспериментах 2 и 3 вместе со значениями сигналов с полупроводниковых сенсоров подавались соответствующие данные анамнеза о здоровых добровольцах и пациентах с раком легких в виде последовательности кодов. Например, кодовая последовательность (0,42, 0, 1, 1) интерпретируется следующим образом: 42 года, женщина, курит, наличие ХОБЛ.

Методика анализа

Достоверность входных данных напрямую влияет на эффективность и точность нейросетевых моделей, поэтому в ходе исследования проводилась их дополнительная нормировка, т.к. для отбора проб выдыхаемого воздуха применялось два газоаналитических комплекса. Для проведения нормировки применялись усредненные пробы от одного и того же здорового добровольца (ZD), которые, в свою очередь, были рассчитаны по трем пробам с комплекса № 1 (1P) и с комплекса № 2 (2P).

В качестве эталонного использовался комплекс № 1, т.к. его измерительные каналы настроены на большую чувствительность и для измерительных каналов комплекса № 2 в дальнейшем при

калибровке может быть применено аппаратное усиление. Вычисленные в ходе этой процедуры нормирующие функции применялись в дальнейшем для обработки всех проб от пациентов с раком легких и от всех здоровых добровольцев, отобранных с помощью комплекса № 2.

Пример сравнения усредненных форм сигналов по соответствующему полупроводниковому сенсору из комплекса № 1 и № 2 приведен на рис. 1. Относительное отклонение, приведенное к диапазону между двумя средними значениями для ZD_1P и ZD_2P, составляет от 15 до 22 %. Для нормальной работы нейросетевого классификатора в дальнейшем относительное отклонение между средними значениями должно находиться в диапазоне от 1 до 2 %.

Нормировка сигналов с газоаналитических комплексов проводилась в следующей последовательности: сначала осуществлялся поиск локальных минимумов, сигналы разделялись на 10 отдельных волн в соответствии с найденными минимумами, далее проводились аппроксимация каждой волны отдельным кубическим полиномом и «сшивание» сигнала со смещением первых точек в каждой волне сигнала. Таким образом, в результате аппроксимации достигалось максимальное относительное отклонение, равное 2,78 %, и среднеквадратичная приведенная погрешность, равная

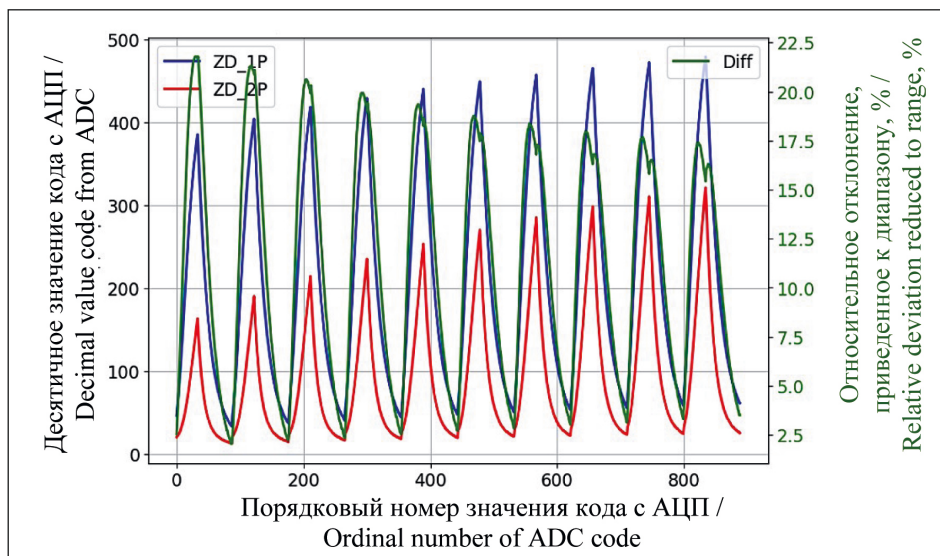


Рис. 1. Формы усредненных сигналов с сенсора № 1 для классов ZD_1P и ZD_2P до калибровки. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Averaged signal shapes from the sensor № 1 for classes ZD_1P and ZD_2P before calibration. Note: created by the authors

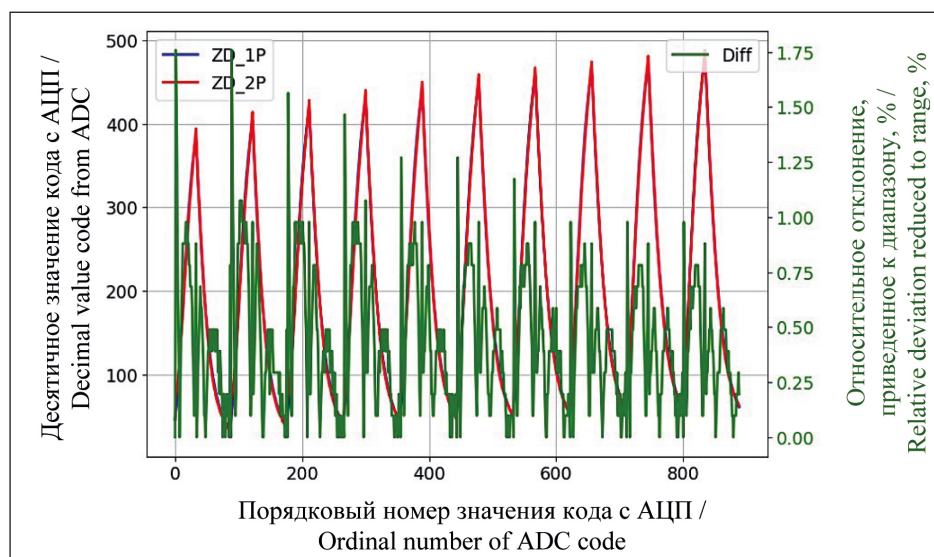


Рис. 2. Формы усредненных сигналов с сенсора № 1 для классов ZD_1P и ZD_2P после калибровки. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Averaged signal shapes from the sensor № 1 for classes ZD_1P and ZD_2P after calibration. Note: created by the authors

0,47 %, а в результате смещения первых точек в каждой отдельной волне сигнала максимальное относительное отклонение составило 1,79 % для средних значений классов ZD_1P и ZD_2P по всем сенсорам, как показано на рис. 2.

Проведение процедуры нормировки сигналов с газоаналитических комплексов позволило устранить отличия в их градуировке, которые вносили вклад в признак дифференциации проб выдыхаемого воздуха для одного класса проб выдыхаемого воздуха, но отбираемых разными комплексами — № 1 и № 2.

Результаты и обсуждение

По результатам первого эксперимента, в рамках которого проводилась нейросетевая классификация здоровых добровольцев и пациентов с раком легких с применением только данных о составе выдыхаемого воздуха, определены точность, чувствительность и специфичность метода диагностики, равные 83,00; 86,79 и 78,72 % соответственно. Порог разделения проб от пациентов с раком легких и здоровых добровольцев определен с помощью анализа ROC-характеристики и

составил 0,484. Величина AUC-ROC составила 0,888 (рис. 3).

Процесс обучения нейронной сети проводился при выполнении 20 эпох и затем прерывался. С такой настройкой нейронная сеть обучалась не до конечной характеристики по точности классификации. Однако в процессе обучения наблюдалась хорошая обобщающая способность выбранной модели нейронной сети и не появлялось индикаторов, указывающих на ее переобучение. На рис. 4 приведена диаграмма распределения проб при проведении перекрестной проверки нейросетевого классификатора по данным только о составе выдыхаемого воздуха.

В результате второго эксперимента, в котором на вход нейросетевого классификатора помимо данных с сенсоров параллельно подаются данные, определяющие факторы риска в кодированном виде, определены параметры точности, чувствительности и специфичности, равные 83,00; 86,79 и 78,72 % соответственно. Порог разделения проб от здоровых добровольцев и пациентов с раком легких составил 0,644 (рис. 5). Величина AUC-ROC составила 0,896.

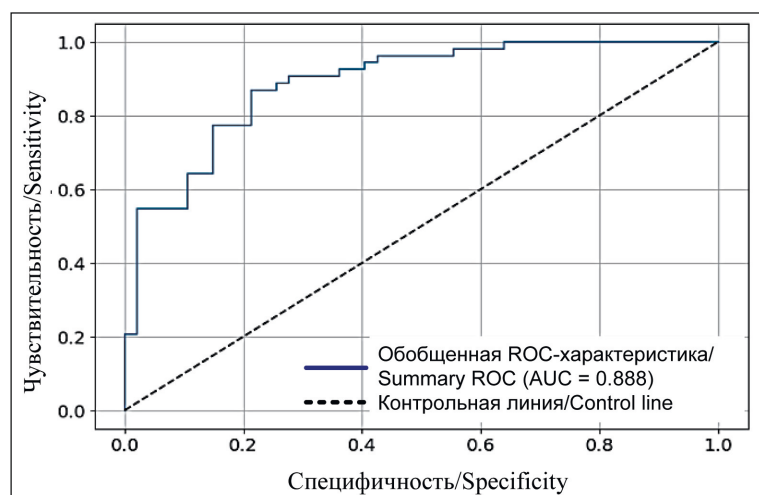


Рис. 3. ROC-характеристика классификатора при дифференциации 1-й и 2-й групп добровольцев только по данным о составе выдыхаемого воздуха. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. ROC-curve of the classifier when differentiating groups 1 and 2 of volunteers based only on data about exhaled breath composition
Note: created by the authors

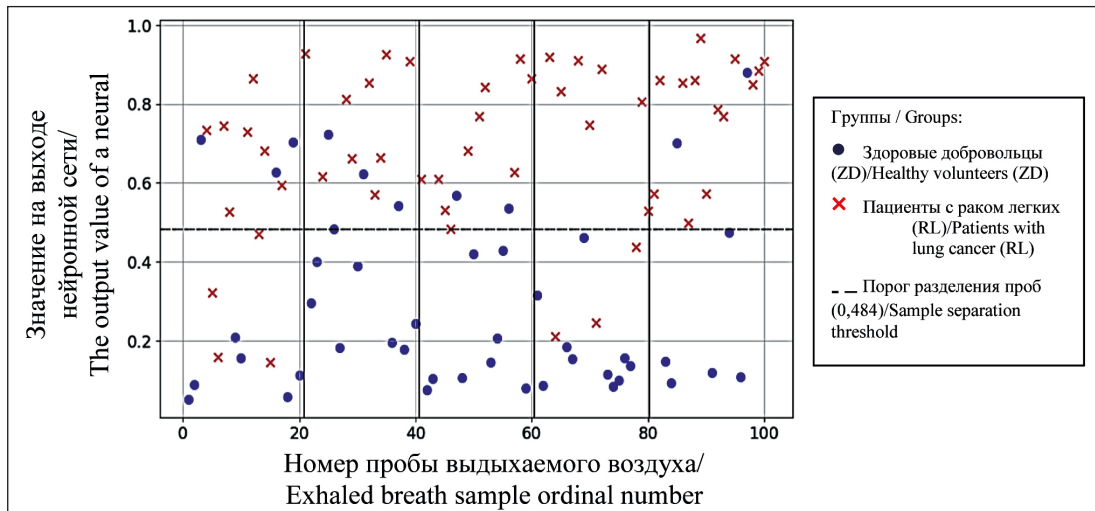


Рис. 4. Диаграмма классификации проб при перекрестной проверке для всех здоровых добровольцев и больных раком легких.
Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. The exhaled breath sample classification cross-validation diagram for all healthy volunteers and patients with lung cancer.
Note: created by the authors

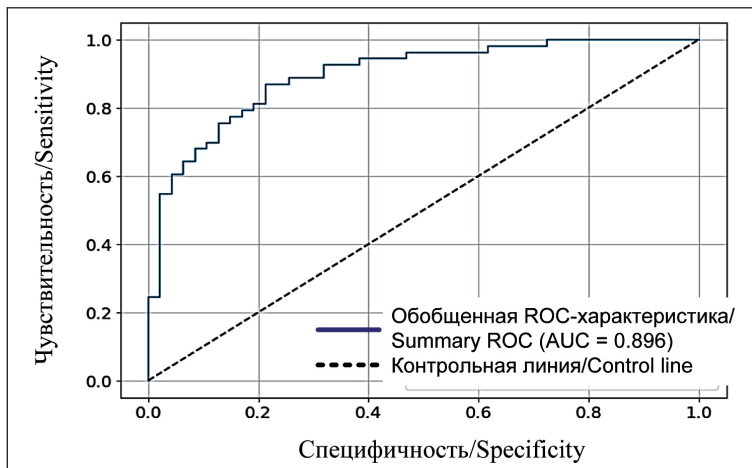


Рис. 5. ROC-характеристика классификатора при дифференциации 1-й и 2-й групп добровольцев по данным о составе выдыхаемого воздуха и факторах риска, подаваемым параллельно на вход нейронной сети.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. ROC-curve of the classifier when differentiating groups 1 and 2 of volunteers based on data about exhaled breath composition and risk factors fed in parallel to the input of the neural network. Note: created by the authors

На рис. 6 показана диаграмма классификации добровольцев одновременно по данным состава выдыхаемого воздуха и анамнеза. В качестве данных анамнеза использовались сведения о поле, возрасте, факте курения и наличии ХОБЛ. Показатели качества нейросетевой классификации во втором эксперименте изменяются незначительно по сравнению с тем, когда используются данные только о составе выдыхаемого воздуха, как в первом эксперименте.

В третьем эксперименте нейронная сеть была модифицирована, использовалась двухпоточная архитектура (рис. 7). Модель имеет две независимые ветви, каждая из которых обрабатывает свой тип входных данных. Первый поток обрабатывает данные с сенсоров о составе выдоха с помощью 1D-CNN. Во втором потоке обрабатываются данные анамнеза (возраст, пол, факт курения и наличие ХОБЛ) полносвязными слоями. После обработки векторы признаков из двух ветвей объединяются операцией конкатенации и подаются на выходные слои.

При перекрестной проверке определены следующие показатели качества классификации с помощью двухпоточной нейронной сети: точность – 87,00 %, чувствительность – 88,68 %, специфичность – 85,11 %. Порог разделения добровольцев одновременно по данным выдыхаемого воздуха и анамнеза в двухпоточном классификаторе, определенный методом ROC-анализа, составил 0,530. Величина AUC-ROC составила 0,952 (рис. 8), что говорит о хорошем качестве классификатора.

Проведенные эксперименты с набором проб выдыхаемого воздуха от нескольких газоаналитических комплексов и данными анамнеза позволили расширить исследование, оценить воспроизводимость полученных результатов и определить направления развития диагностического метода. Анализ данных здоровых добровольцев и пациентов с раком легких проводился с использованием единых методологических подходов обработки данных при обеспечении единства измерений состава выдыхаемого воздуха, что обеспечило сопоставимость показателей качества классификации.

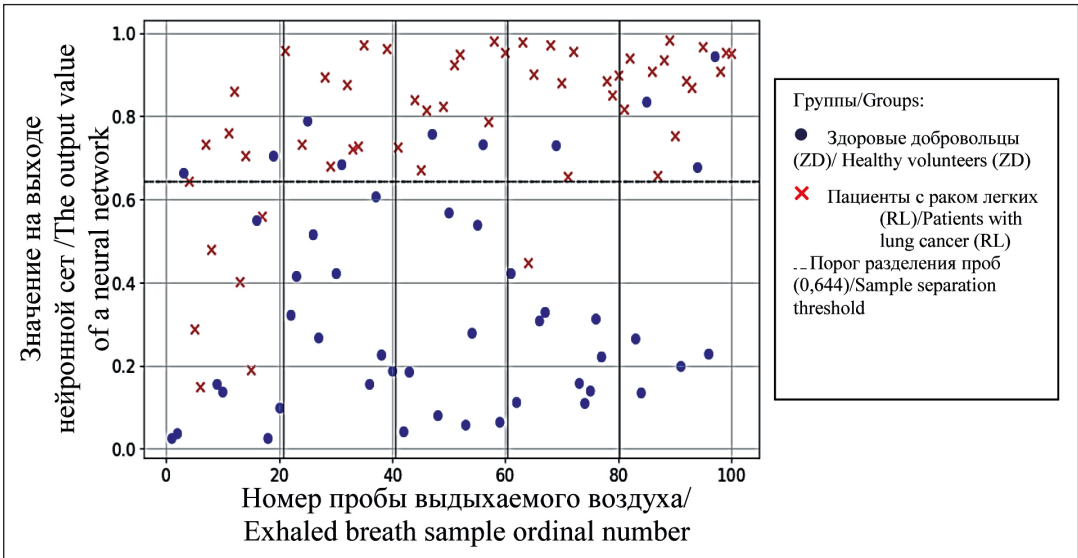


Рис. 6. Диаграмма классификации проб при перекрестной проверке для всех здоровых добровольцев и больных раком легких по данным о составе выдыхаемого воздуха и факторах риска, подаваемым параллельно на вход нейронной сети.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. The exhaled breath sample classification cross-validation diagram for all healthy volunteers and patients with lung cancer based on exhaled breath composition and risk factors fed in parallel to the input of the neural network. Note: created by the authors

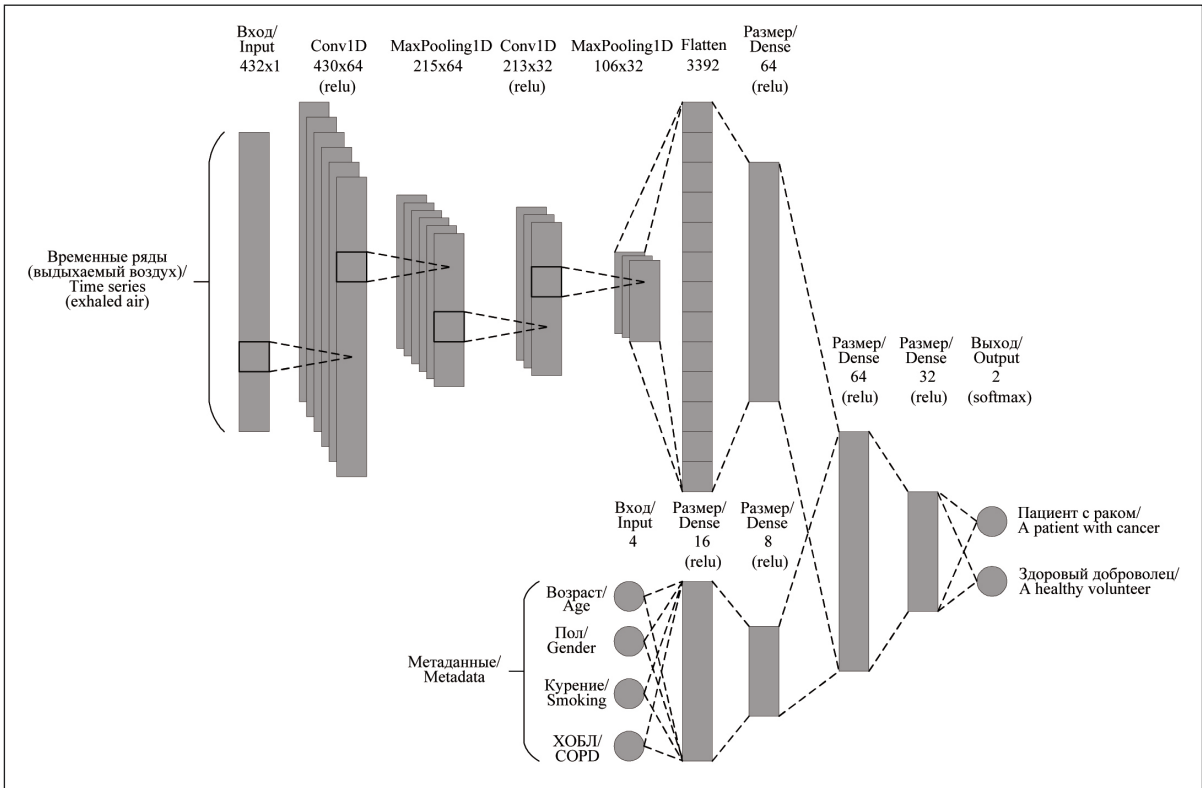


Рис. 7. Адаптированная архитектура нейронной сети для 3-го эксперимента. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Adapted neural network architecture for experiment 3. Note: created by the authors

торов. Полученные результаты всех экспериментов сведены в табл. 3.
На основании результатов исследования можно сделать вывод, что использование дополнительных данных анамнеза и двухпоточной архитектуры нейронной сети позволяет автоматизировать процесс предварительной диагностики и при этом увели-

чить точность классификации в среднем на 4 %, чувствительность – на 1,89 %, специфичность – на 6,39 %, AUC-ROC – на 0,064. При интеграции данных о составе выдыхаемого воздуха и данных анамнеза в кодированном виде в одном входном слое нейронной сети повышения эффективности классификатора не происходит.

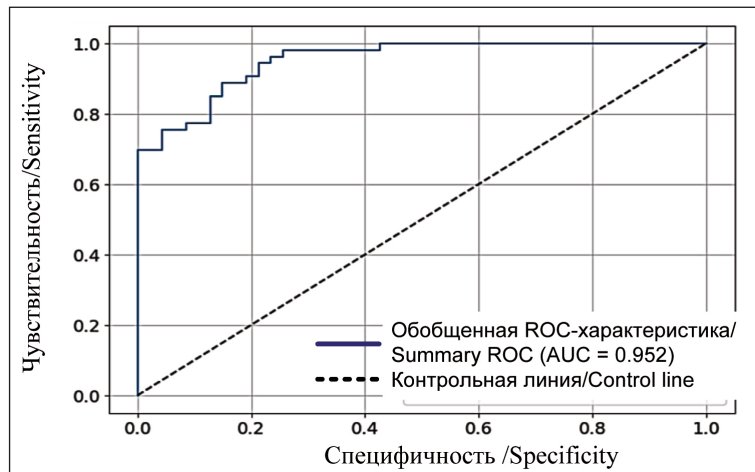


Рис. 8. ROC-характеристика классификатора при дифференциации 1-й и 2-й групп добровольцев по данным о составе выдыхаемого воздуха и факторах риска, обрабатываемым в двухпоточной нейронной сети.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 8. ROC-curve of the classifier when differentiating groups 1 and 2 of volunteers based on data about exhaled breath composition and risk factors processed in a two-stream neural network. Note: created by the authors

Таблица 3/Table 3

Сводные данные исследования

Summary data of the research

Параметр/ Parameter	Эксперимент 1/ Experiment 1	Эксперимент 2/ Experiment 2	Эксперимент 3/ Experiment 3
Точность/Accuracy	83,00 %	83,00 %	87,00 %
Чувствительность/Sensitivity	86,79 %	86,79 %	88,68 %
Специфичность/Specificity	78,72 %	78,72 %	85,11 %
AUC-ROC	0,888	0,896	0,952

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Заключение

Исследования включали три диагностических сценария с участием здоровых добровольцев и пациентов с раком легких I–IV стадии. Результаты экспериментов продемонстрировали сравнительно высокую точность классификации как при применении только данных с газоаналитических комплексов, так и их мультимодальной интеграции с показателями анамнеза, определяющими факторы риска. Количество обучаемых элементов в исходной модели составило 223 714, в модифицированной – 230 618, что соответствует увеличению модели на 3 %. Анализ результатов экспериментов показал, что интеграция показателей анамнеза и адаптация архитектуры нейронной сети для их обработки позволяют повысить эффективность классификации: точность возросла в среднем на 4 %, чувствительность – на 1,89 %, специфичность – на 6,39 %, значение AUC-ROC – на 0,064. В то же время объединение показателей анамнеза с дан-

ными выдыхаемого воздуха в одном входном слое нейронной сети не привело к улучшению качества классификации. Анализ метрик качества обучения нейронной сети подтвердил, что предложенная двухпоточная гибридная архитектура с нормализацией, обученная на наиболее информативном участке сигналов с полупроводниковых сенсоров и данных, определяющих факторы риска рака легких, позволяет достигать высокой обобщающей способности модели. Это делает газоаналитические комплексы перспективными для применения в системах экспресс-диагностики, особенно в условиях ограниченных вычислительных ресурсов. Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего внедрения и развития газоаналитических комплексов при выполнении процедур нормировки и гармонизации форматов данных в области неинвазивной диагностики онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adib E., Nassar A.H., Abou Alaiwi S., Groha S., Akl E.W., Sholl L.M., Michael K.S., Awad M.M., Jänne P.A., Gusev A., Kwiatkowski D.J. Variation in targetable genomic alterations in non-small cell lung cancer by genetic ancestry, sex, smoking history, and histology. *Genome Med.* 2022; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13073-022-01041-x.
2. Schabath M.B., Cote M.L. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28(10): 1563–79. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
3. Malhotra J., Malvezzi M., Negri E., La Vecchia C., Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016; 48(3): 889–902. doi: 10.1183/13993003.00359-2016.
4. LoPiccolo J., Gusev A., Christiani D.C., Jänne P.A. Lung cancer in patients who have never smoked – an emerging disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024; 21(2): 121–46. doi: 10.1038/s41571-023-00844-0.
5. Wang W., Dou S., Dong W., Xie M., Cui L., Zheng C., Xiao W. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 3767–76. doi: 10.2147/COPD.S168048.
6. Forder A., Zhuang R., Souza V.G.P., Brockley L.J., Pewarchuk M.E., Telkar N., Stewart G.L., Benard K., Marshall E.A., Reis P.P., Lam W.L. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2859. doi: 10.3390/ijms24032859.

7. Park H.Y., Kang D., Shin S.H., Yoo K.H., Rhee C.K., Suh G.Y., Kim H., Shim Y.M., Guallar E., Cho J., Kwon O.J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax*. 2020; 75(6): 506–509. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213732.
8. Wasswa-Kintu S., Gan W.Q., Man S.F., Pare P.D., Sin D.D. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60(7): 570–75. doi: 10.1136/thx.2004.037135.
9. Lam V.K., Bentzen S.M., Mohindra P., Nichols E.M., Bhooshan N., Vyfhuis M., Scilla K.A., Feigenberg S.J., Edelman M.J., Feliciano J.L. Obesity is associated with long-term improved survival in definitively treated locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2017; 104: 52–57. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.017.
10. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011; 14(1-4): 179–245. doi: 10.1080/10937404.2011.556051.
11. Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В., Родионов Е.О., Сачков В.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Исследование эффективности метода диагностики заболеваний дыхательной системы по анализу выдыхаемого воздуха с применением газоаналитического комплекса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023; 38(4): 260–69. [Kulbakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Rodionov E.O., Sachkov V.I., Chernov V.I., Choyznov E.L. Study of the effectiveness of diagnostic method for respiratory system diseases by analyzing the exhaled air using a gas analytical complex. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38(4): 260–69. (in Russian)]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-653. EDN: SRPDUH.
12. Обходский А.В., Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Попов А.С., Родионов Е.О., Сачков В.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Программный комплекс нейросетевой классификации данных газоаналитического обследования дыхательной системы. *Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика*. 2024; 69: 112–23. [Obkhodskiy A.V., Kulbakin D.E., Obkhodskaya E.V., Popov A.S., Rodionov E.O., Sachkov V.I., Chernov V.I., Choyznov E.L. Neural network classification software for the gas analytical survey data of respiratory system. *Tomsk State University Journal of Control and Computer Science*. 2024; 69: 112–23. (in Russian)]. doi: 10.17223/19988605/69/12. EDN: SJAGNG.
13. Ortiz B.L., Gupta V., Kumar R., Jalin A., Cao X., Ziegenbein C., Singhal A., Tewari M., Choi S.W. Data Preprocessing Techniques for AI and Machine Learning Readiness: Scoping Review of Wearable Sensor Data in Cancer Care. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2024; 12: e59587. doi: 10.2196/59587.
14. Cos H., Li D., Williams G., Chininis J., Dai R., Zhang J., Srivastava R., Raper L., Sanford D., Hawkins W., Lu C., Hammill C.W. Predicting Outcomes in Patients Undergoing Pancreatectomy Using Wearable Technology and Machine Learning: Prospective Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2021; 23(3): e23595. doi: 10.2196/23595.
15. Adeoye J., Su Y. Deep learning with data transformation improves cancer risk prediction in oral precancerous conditions. *Intelligent Medicine*. 2025; 5(2): 141–50. doi: 10.1016/j.imed.2024.11.003.
16. Papadimitroulas P., Brocki L., Christopher Chung N., Marchadour W., Vermet F., Gaubert L., Eleftheriadis V., Plachouris D., Visvikis D., Kaggadis G.C., Hatt M. Artificial intelligence: Deep learning in oncological radiomics and challenges of interpretability and data harmonization. *Phys Med*. 2021; 83: 108–21. doi: 10.1016/j.ejmp.2021.03.009.
17. Yang T.Y., Kuo P.Y., Huang Y., Lin H.W., Mahwade S., Lu L.S., Tsai L.W., Syed-Abdul S., Sun C.W., Chiou J.F. Deep-Learning Approach to Predict Survival Outcomes Using Wearable Actigraphy Device Among End-Stage Cancer Patients. *Front Public Health*. 2021; 9: 730150. doi: 10.3389/fpubh.2021.730150.
18. Huang Y., Roy N., Dhar E., Upadhyay U., Kabir M.A., Uddin M., Tseng C.L., Syed-Abdul S. Deep Learning Prediction Model for Patient Survival Outcomes in Palliative Care Using Actigraphy Data and Clinical Information. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(8): 2232. doi: 10.3390/cancers15082232.
19. Li Y., Jiang J., Li X., Zhang M. Multi-modal data integration of dosimetrics, radiomics, deep features, and clinical data for radiation-induced lung damage prediction in breast cancer patients. *J Radiat Research and Appl Sci*. 2025; 18(2): 101389. doi: 10.1016/j.jrras.2025.101389.
20. Batra U., Nathany S., Nath S.K., Jose J.T., Sharma T., Preeti P., Pasricha S., Sharma M., Arambam N., Khanna V., Bansal A., Mehta A., Rawal K. AI-based pipeline for early screening of lung cancer: integrating radiology, clinical, and genomics data. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2024; 24: 100352. doi: 10.1016/j.lanseas.2024.100352.

Поступила/Received 23.09.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 28.10.2025

Принята к публикации/Accepted 06.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обходский Артем Викторович, кандидат технических наук, доцент инженерной школы ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; инженер-исследователь, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3502-6532. Researcher ID (WOS): A-6040-2014. Author ID (Scopus): 57188992238. ORCID: 0000-0002-3996-0573.

Обходская Елена Владимировна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории химических технологий, химический факультет, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; инженер-исследователь, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7284-7941. Researcher ID (WOS): E-4297-2014. Author ID (Scopus): 55830396600. ORCID: 0000-0002-0708-7765.

Лаконкин Владислав Сергеевич, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; студент инженерной школы ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): NOE-5489-2025. ORCID: 0009-0002-4008-1012.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Кульбакин Денис Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3898-9456. Researcher ID (WOS): D-1151-2012. Author ID (Scopus): 55534205500. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Подолько Данил Владиславович, онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3630-9572. Author ID (Scopus): 57446519100. ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Сачков Виктор Иванович, доктор химических наук, заведующий лабораторией химических технологий, химический факультет, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; инженер-исследователь, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5661-0546. Researcher ID (WOS): E-4291-2014. Author ID (Scopus): 23009839000. ORCID: 0000-0001-7866-274X.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; руководитель стратегической ставки «Инженерия здоровья», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; начальник отдела развития радионуклидных технологий, Научно-образовательный медицинский центр ядерной медицины, НИЦ «Курчатовский институт» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Обходский Артем Викторович: планирование исследования, разработка способа диагностики, разработка программы исследований, обработка экспериментальных данных, интерпретация результатов исследований.

Обходская Елена Владимировна: разработка программы исследований, разработка способа диагностики, разработка методики отбора проб, обработка экспериментальных данных.

Лаконкин Владислав Сергеевич: обработка экспериментальных данных, аналитический обзор источников, интерпретация результатов исследований.

Родионов Евгений Олегович: разработка программы исследований, разработка методики отбора проб, сбор экспериментальных данных.

Кульбакин Денис Евгеньевич: разработка программы исследований, разработка методики отбора проб, сбор экспериментальных данных.

Подолько Данил Владиславович: сбор материала исследования, обработка результатов.

Сачков Виктор Иванович: разработка способа диагностики, интерпретация результатов исследований.

Чернов Владимир Иванович: планирование исследования, разработка способа диагностики, разработка методики отбора проб, сбор данных, интерпретация результатов исследований.

Чойнзонов Евгений Лхаматирович: разработка способа диагностики, интерпретация результатов исследований.

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 финансовой поддержке гранта РНФ № 23-15-00177 «Теоретическое и клиническое обоснование молекулярной оценки состава выдыхаемого воздуха для диагностики онкологических заболеваний», <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>.

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 57-р от 23.12.10.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Artem V. Obkhodskiy, PhD, Associate Professor, School of Nuclear Technology, National Research Tomsk Polytechnic University; Research Engineer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-6040-2014. Author ID (Scopus): 57188992238. ORCID: 0000-0002-3996-0573.

Elena V. Obkhodskaya, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Chemical Technologies, Chemical faculty, National Research Tomsk State University; Research Engineer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-4297-2014. Author ID (Scopus): 55830396600. ORCID: 0000-0002-0708-7765.

Vladislav S. Lakonkin, Laboratory Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; student, School of Nuclear Technology, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): NOE-5489-2025. ORCID: 0009-0002-4008-1012.

Evgeniy O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Denis E. Kulbakin, MD, DSc, Head of Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012. Author ID (Scopus): 55534205500. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Danil V. Podolko, MD, Oncologist, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57446519100. ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Victor I. Sachkov, DSc, Head of the Laboratory of Chemical Technologies, Chemical faculty, National Research Tomsk State University; Research Engineer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-4291-2014. Author ID (Scopus): 23009839000. ORCID: 0000-0001-7866-274X.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Strategic Bets "Health Engineering", National Research Tomsk Polytechnic University; Head of the Department of Development of Radionuclide Technologies, Scientific and Educational Medical Center of Nuclear Medicine, National Research Center Kurchatov Institute (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Artem V. Obkhodskiy: research planning, development the diagnostic method, development the research program, processing of experimental data, interpretation of research results.

Elena V. Obkhodskaya: development the research program, development the diagnostic method, development the sampling methodology, processing of experimental data.

Vladislav S. Lakonkin: experimental data processing, analytical review of sources, interpretation the research results.

Evgeniy O. Rodionov: development the research program, development the sampling methodology, collection of experimental data.

Denis E. Kulbakin: development the research program, development the sampling methodology, collection of experimental data.

Danil V. Podolko: study material collection, processing of results.

Victor I. Sachkov: development the diagnostic method, interpretation of research results.

Vladimir I. Chernov: research planning, diagnostic method development, sampling methodology development, data collection, interpretation of research results.

Evgeny L. Choynzonov: development the diagnostic method, interpretation of research results.

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

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00177 "Theoretical and clinical substantiation of the molecular assessment of the composition of exhaled air for the diagnosis of oncological diseases", <https://rscf.ru/en/project/23-15-00177>.

Conflict of interests

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 57-p dated December 23, 2010.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Тонеев Е.А., Прохоров Д.Д., Павлов М.О., Родионова Е.А., Гасанов З.Ф. Неспецифические факторы риска как основа прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза при правосторонней, левосторонней гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки: разработка и внутренняя валидация модели. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 19–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-19-30

For citation: Toneev E.A., Prokhorov D.D., Pavlov M.O., Rodionova E.A., Gasanov Z.F. Non-specific risk factors for predicting intestinal anastomotic leakage following right/left hemicolectomy and sigmoidectomy: development and internal validation of a model. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 19–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-19-30

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА КАК ОСНОВА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЕЖКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА ПРИ ПРАВОСТОРОННЕЙ, ЛЕВОСТОРОННЕЙ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ И РЕЗЕКЦИИ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ: РАЗРАБОТКА И ВНУТРЕННЯЯ ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ

Е.А. Тонеев^{1,2}, Д.Д. Прохоров², М.О. Павлов², Е.А. Родионова³,
З.Ф. Гасанов³

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. архитектора Ливчака, 2/1

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Аннотация

Цель исследования – выявление ранних предикторов несостоятельности межкишечных анастомозов после гемиколэктомии и резекции толстой кишки. **Материал и методы.** Исследование, проведенное в Ульяновском областном онкологическом диспансере с 2019 по 2024 г., включало ретроспективный анализ данных 583 пациентов, которым выполнены плановые гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки. Исключены пациенты с летальным исходом от сопутствующей патологии и экстренными операциями. Оценка осложнений проводилась по классификации Clavien–Dindo, а распространенности опухоли – по классификации TNM. Статистический анализ включал методы сравнения количественных и категориальных данных, оценку шансов и построение прогностической модели с помощью логистической регрессии и ROC-анализа. **Результаты.** Значимыми параметрами, влияющими на риск несостоятельности толстокишечного анастомоза (НТКА), были наличие колостомы до операции ($p < 0,001$), выполнение мультиорганной резекции ($p < 0,001$), уровень альбумина до операции ($p = 0,001$) и на 1-е сут после операции ($p < 0,001$), уровень альбумина на 5-е сут ($p = 0,032$), количество нейтрофилов на 5-е сут после операции ($p = 0,012$), продолжительность операции ($p = 0,048$). **Выводы.** Частота НТКА составила 48 (8,24%). При многофакторном анализе значимыми параметрами ее развития являются стадия, критерий Т и наличие метастазов первичной опухоли, продолжительность операции, срок госпитализации, колостома до операции, мультиорганная резекция, осложнения по Clavien–Dindo, объем кровотока, тип операции, альбумин до операции, альбумин на 1-е и 5-е сут после операции, нейтрофилы на 1-е и 5-е сут после операции, лимфоциты на 1-е сут после операции, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс на 1-е и 5-е сут после операции.

Ключевые слова: резекция толстой кишки, несостоятельность толстокишечного анастомоза.

NON-SPECIFIC RISK FACTORS FOR PREDICTING INTESTINAL ANASTOMOTIC LEAKAGE FOLLOWING RIGHT/LEFT HEMICOLECTOMY AND SIGMOIDECTOMY: DEVELOPMENT AND INTERNAL VALIDATION OF A MODEL

E.A. Toneev^{1,2}, D.D. Prokhorov², M.O. Pavlov², E.A. Rodionova³, Z.F. Gasanov³

¹Regional Clinical Oncology Center

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

²Ulyanovsk State University

2/1, Arkhitektora Livchaka St., Ulyanovsk, 432017, Russia

³Samara State Medical University

89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Objective. This study aimed to identify early predictors of intestinal anastomotic leakage following hemicolectomies. **Material and Methods.** We conducted a retrospective analysis of 583 patients who underwent elective hemicolectomies and sigmoid resections at the Ulyanovsk Regional Oncology Center from 2019 to 2024. Patients with fatal outcomes from comorbid conditions or emergency surgeries were excluded. Complications were assessed using the Clavien-Dindo classification, while tumors were evaluated using the TNM classification. Statistical analysis involved methods for comparing quantitative and categorical data, assessing odds ratios, and developing a predictive model using logistic regression and ROC analysis. **Results.** Statistically significant risk factors for intestinal anastomotic leakage were: colostomy before surgery ($p < 0.001$); multiorgan resections ($p < 0.001$); albumin levels before surgery ($p = 0.001$) albumin levels on day 1 after surgery ($p < 0.001$); albumin levels on day 5 after surgery ($p = 0.032$), neutrophil counts on day 5 after surgery ($p = 0.012$), and operation time ($p = 0.048$). **Conclusion.** In our study, the incidence of intestinal anastomotic leakage was 48 (8.24%). Multivariate analysis identified the following statistically significant factors for developing anastomotic leakage: cancer stage, T-spread of the primary tumor, presence of metastases, operation time, length of hospital stay, preoperative colostomy, multiorgan resection, Clavien–Dindo complications, blood loss volume, type of surgery, albumin levels before surgery, albumin levels on day 1 and day 5 after surgery, neutrophil counts on day 1 and day 5 after surgery, lymphocyte counts on day 1 after surgery, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio on day 1 and day 5 after surgery.

Key words: colon resection, intestinal anastomotic leakage.

Введение

В настоящее время хирургическое вмешательство у больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки является наиболее оптимальным методом лечения [1–3]. Несмотря на совершенствование хирургических технологий и методик периоперационного ведения пациентов, остается ряд нерешенных проблем, в частности несостоятельность толстокишечного анастомоза (НТКА) после резекции ободочной кишки [2, 4]. В ряде работ зарубежных и отечественных авторов рассматриваются вопросы по систематизации факторов риска несостоятельности анастомоза и разработке шкалы прогнозирования вероятности данного осложнения, удобной для применения в клинической практике [5]. Использование прогностической шкалы позволит своевременно стратифицировать пациентов по уровню риска, обеспечить более тщательный контроль за больными высокого риска и тем самым своевременно выявить несостоятельность анастомоза до развернутой клинической картины.

Цель исследования – создание и оценка эффективности прогностической модели несостоятельности анастомоза после гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки.

Материал и методы

Исследование проведено на базе хирургического отделения абдоминальной онкологии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, в период с 01.01.2019 по 01.05.2024. В ретроспективный анализ включено 582 пациента после правосторонней или левосторонней гемиколэктомии (ПГК/ЛГК) и резекции сигмовидной кишки [6]. Во всех случаях был сформирован межкишечный анастомоз (илео-колический при ПГК, коло-колический при ЛГК/резекции сигмы), несостоятельность которого являлась оцениваемым исходом. В исследование включены пациенты, у которых хирургический доступ выполнялся через стандартную срединную лапаротомию. Анализ медицинской документации проводился по единому разработанному протоколу. Пациенты, которые

не соответствовали критериям, были исключены из исследования. Критерии включения: злокачественное новообразование ободочной кишки I–III стадии; плановое хирургическое вмешательство; возраст и пол. Критерии исключения: паллиативные вмешательства; операции, выполненные по поводу экстренных и неотложных состояний. Осложнения оценивались по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo [7]. Стадирование опухолевого процесса выполнялось по классификации TNM 8-го пересмотра [8].

При поступлении в отделение пациентам, вошедшим в исследование, измеряли рост и вес, рассчитывали индекс массы тела. Проводились стандартные клинико-лабораторные методы исследования. Для определения степени интоксикации использовали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), расчет которого проводили по формуле: $\text{НЛИ} = \text{число нейтрофилов} / \text{число лимфоцитов}$. Хирургическое вмешательство выполнялось по онкологическим принципам, с выполнением лимфодиссекции D2.

При статистическом анализе полученных данных сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Статистический анализ выполнен с помощью программы StatTech v.4.2.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

После построения логистической регрессии был выполнен Bootstrap исходных данных до 1 500 пациентов. Каждое моделирование приводит к новой выборке того же размера, что и исходный набор данных (582 пациента), который генерируется в процессе случайного отбора (с заменой) лиц из исходной выборки. На основе полученной модели выполнено построение дерева принятия решений при помощи программы IBM SPSS Statistics v.26.0 (International Business Machines). Из полученной Bootstrap-модели построена логистическая регрессия, которая сравнивалась с исходной до полного их соответствия. Модель логистической регрессии прошла машинное обучение на искусственном интеллекте (ИИ) с оптимизацией чувствительности и специфичности и контролем переобучения/не-

дообучения. На основе обученной логистической регрессии и последующих Bootstrap-выборках построена прогностическая модель прогнозирования риска несостоятельности межкишечного анастомоза, которая размещена в виде интерактивного приложения на интернет-ресурсе в общем доступе. Программирование выполнялось при помощи R 4.3.0 (r-project.org).

Результаты

Медиана возраста исследуемых пациентов составила 67,8 года, среди которых 246 (42,3%) – мужчины, 336 (57,7%) – женщины. Основные клинико-анамнестические данные пациентов представлены в табл. 1.

При однофакторном статистическом анализе клинико-анамнестических параметров в зависимости от наличия несостоятельности статистически значимых показателей не выявлено. При анализе онкологических параметров пациентов статистически значимыми были распространенность первичной опухоли по T, наличие метастазов (табл. 2).

При однофакторном статистическом анализе объема хирургического вмешательства (табл. 3) обнаружены значимые различия между видами операций ($p=0,039$): несостоятельность чаще отмечалась после левосторонней гемиколэктомии по сравнению с резекцией сигмовидной кишки (парное сравнение, $p=0,032$).

При однофакторном статистическом анализе хирургических параметров (табл. 4) значимыми показателями, в зависимости от наличия НТКА, являлись: время операции, срок госпитализации, колостома до операции, мультиорганная резекция, объем кровопотери. При сравнении распределения хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo в зависимости от наличия несостоятельности анастомоза с использованием точного критерия Фишера получено $p<0,001$ (табл. 5).

При однофакторном статистическом анализе лабораторных параметров получены следующие значимые индикаторы развития НТКА: альбумин до операции, альбумин на 1-е и 5-е сут после операции, нейтрофилы на 1-е и 5-е сут после операции, лимфоциты на 1-е сут после операции, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) на 1-е и 5-е сут после операции (табл. 6).

На основании полученных данных методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности несостоятельности межкишечного анастомоза (илео-колического при ПГК; коло-колического при ЛГК/резекции сигмы) в зависимости от наличия колостомы до операции, мультиорганной резекции, альбумина до операции, нейтрофилов на 5-е сут после операции, альбумина на 1-е и 5-е сут после операции и продолжительности операции (табл. 7). Площадь под ROC-кривой составила $0,940 \pm 0,024$ с 95 % ДИ: 0,892–0,987. Полученная

Таблица 1/Table 1

Клинико-anamnestические параметры исследуемых групп пациентов
Clinical and anamnestic characteristics of the patient groups

Показатель/Parameter	Категории/Categories	Несостоятельность межкишечного анастомоза/ Intestinal anastomotic leakage		P
		Нет/No	Да/Yes	
	Возраст, Ме (Q1–Q3)/ Age, Me (Q1–Q3 %)	67,85 (62,23–73,04)	67,71 (59,32–77,01)	0,678
Пол/Gender	Жен/Female	311 (58,2 %)	25 (52,1 %)	0,408
	Муж/Male	223 (41,8 %)	23 (47,9 %)	
Ожирение/Obesity	Дефицит/Underweight	15 (2,8 %)	1 (2,1 %)	0,697
	Норма/Normal	381 71,3 %)	37 (77,1 %)	
	Ожирение/Obesity	138 (25,8 %)	10 (20,8 %)	
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus	Нет/No	447 (83,7 %)	42 (87,5 %)	0,492
	Да/Yes	87 (16,3 %)	6 (12,5 %)	
Гипертоническая болезнь/ Arterial hypertension	Нет/No	286 (53,6 %)	28 (58,3 %)	0,525
	Да/Yes	248 (46,4 %)	20 (41,7 %)	
ИБС/Ischemic heart disease	Нет/No	391 (73,4 %)	30 (63,8 %)	0,160
	Да/Yes	142 (26,6 %)	17 (36,2 %)	
XCH/Chronic heart failure	Нет/No	394 (73,8 %)	35 (72,9 %)	0,896
	Да/Yes	140 (26,2 %)	13 (27,1 %)	
	ИМТ, кг/м², Ме (Q1–Q3)/ BMI, kg/m², Me (Q1–Q3)	26,67 (23,68–30,11)	25,18 (21,89–28,81)	0,058

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Онкологические параметры
Oncologic characteristics

Показатель/Parameter		Несостоятельность межкишечного анастомоза/ Intestinal anastomotic leakage		p
		Нет/No	Да/Yes	
Стадия/ Stage	I	35 (6,5 %)	2 (4,2 %)	0,161
	IIA	94 (17,6 %)	8 (16,7 %)	
	IIB	79 (14,8 %)	6 (12,5 %)	
	IIC	86 (16,1 %)	9 (18,8 %)	
	IIIA	82 (15,4 %)	4 (8,3 %)	
	IIIB	61 (11,4 %)	4 (8,3 %)	
	IIIC	54 (10,1 %)	5 (10,4 %)	
	IVA	43 (8,1 %)	10 (20,8 %)	
pT	T1	15 (2,8 %)	—	0,005
	T2	50 (9,4 %)	3 (6,2 %)	
	T3	393 (73,6 %)	29 (60,4 %)	
	T4a	56 (14,2 %)	10 (33,3 %)	
	T4b	20 (14,2 %)	6 (33,3 %)	
pN	N0	309 (57,9 %)	28 (58,3 %)	0,498
	N1	153 (28,7 %)	11 (22,9 %)	
	N2	72 (13,5 %)	9 (18,8 %)	
M	M0	495 (92,7 %)	38 (79,2 %)	0,001
	M1	39 (7,3 %)	10 (20,8 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Объем оперативного вмешательства
Extent of surgery

Вид операции/Type of surgery	Несостоятельность межкишечного анастомоза/ Intestinal anastomotic leakage		p
	Нет/No	Да/Yes	
Правосторонняя гемиколэктомия/Right hemicolectomy	253 (91,3 %)	24 (8,7 %)	p ₁₋₃ =0,039 p ₂₋₃ =0,032
Левосторонняя гемиколэктомия/Left hemicolectomy	66 (86,8 %)	10 (13,2 %)	
Резекция сигмовидной кишки/Sigmoid colon resection	218 (95,2 %)	11 (4,8 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Хирургические параметры исследуемых пациентов
в зависимости от наличия несостоятельности межкишечного анастомоза
Surgical parameters of the patients depending on the presence of intestinal anastomotic leakage

Показатель/Parameter	Несостоятельность межкишечного анастомоза/ Intestinal anastomotic leakage		p
	Нет/No	Да/Yes	
Время операции, мин, Ме (Q1–Q3)/ Operation time, min, Me (Q1–Q3)	100,00 (80,00–130,00)	130,00 (90,00–180,00)	0,002
Срок госпитализации, дни, Ме (Q1–Q3)/ Length of hospital stay, days, Me (Q1–Q3)	13,00 (11,00–15,00)	21,00 (17,00–30,25)	<0,001
Удалено лимфоузлов, Ме (Q1–Q3)/ Number of lymph nodes removed, Me (Q1–Q3)	11,00 (6,00–15,00)	10,00 (6,00–15,00)	0,576
Размер опухоли, мм, Ме (Q1–Q3)/ Tumor size, mm, Me (Q1–Q3)	50,00 (40,00–70,00)	50,00 (40,00–70,00)	0,834
Объем кровопотери, мл, Ме (Q1–Q3)/ Blood loss volume, mL, Me (Q1–Q3)	100,00 (100,00–300,00)	225,00 (100,00–500,00)	<0,001
Колостома до операции/Preoperative colostomy	Нет/No	511 (95,7 %)	<0,001
	Да/Yes	23 (4,3 %)	
Превентивная колостома/Protective colostomy	Нет/No	496 (92,9 %)	0,064
	Да/Yes	38 (7,1 %)	
Мультиорганная резекция/Multiorgan resection	Нет/No	505 (94,6 %)	<0,001
	Да/Yes	29 (5,4 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Классификация хирургических осложнений по Clavien–Dindo
Classification of surgical complications according to Clavien–Dindo

Показатель/Parameter	Несостоятельность межкишечного анастомоза/ Intestinal anastomotic leakage		p
	Нет/No	Yes/No	
Осложнения Clavien–Dindo/ Clavien–Dindo complications	Grade 0–I	335 (62,4 %)	<0,001
	Grade II	96 (17,9 %)	
	Grade IIIA	30 (5,6 %)	
	Grade IIIB	42 (7,8 %)	
	Grade IVA	21 (3,9 %)	
	Grade IVB	2 (0,4 %)	
	Grade V	11 (2,0 %)	

Примечания: p – по точному критерию Фишера; таблица составлена авторами.

Notes: p – according to Fisher's exact test; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

**Лабораторные параметры исследуемых пациентов
в зависимости от наличия несостоятельности межкишечного анастомоза**
**Laboratory parameters of the studied patients
depending on the presence of intestinal anastomotic leakage**

Показатель/Parameter	Несостоятельность межкишечного ана- стомоза/		p
	Intestinal anastomotic leakage		
	Нет/No	Да/Yes	
Альбумин до операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Serum albumin before surgery, g/L, Ме (Q1–Q3)	37,50 (34,42–40,70)	33,40 (31,70–35,67)	<0,001*
Альбумин на 1-е сут после операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Serum albumin on postoperative day 1, g/L, Ме (Q1–Q3)	37,20 (34,50–40,92)	31,85 (29,68–33,83)	<0,001*
Альбумин на 5-е сут после операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Serum albumin on postoperative day 5, g/L, Ме (Q1–Q3)	38,59 (33,82–41,97)	31,50 (30,30–41,50)	<0,001*
Общий белок до операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Total protein before surgery, g/L, Ме (Q1–Q3)	70,50 (66,70–73,80)	70,70 (67,50–73,28)	0,811
Общий белок на 1-е сут после операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Total protein on postoperative day 1, g/L, Ме (Q1–Q3)	59,30 (55,30–63,60)	59,45 (56,33–65,17)	0,540
Общий белок на 5-е сут после операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Total protein on postoperative day 5, g/L, Ме (Q1–Q3)	58,10 (54,00–62,65)	57,00 (52,35–61,77)	0,268
Гемоглобин до операции, М ± SD (95 % ДИ)/ Hemoglobin before surgery, M ± SD (95 % CI)	113,61 ± 21,38 (111,80–115,43)	108,77 ± 20,09 (102,94–114,61)	0,131
Гемоглобин на 1-е сут после операции, г/л, Ме (Q1–Q3)/ Hemoglobin on postoperative day 1, g/L, Ме (Q1–Q3)	111,00 (98,00–125,00)	107,00 (99,75–116,25)	0,305
Гемоглобин на 5-е сут после операции, Ме (Q1–Q3)/ Hemoglobin on postoperative day 5, Ме (Q1–Q3)	108,00 (96,00–121,00)	104,00 (95,75–116,00)	0,307
Нейтрофилы до операции, %, Ме (Q1–Q3)/ Neutrophils before surgery, %, Ме (Q1–Q3)	4,50 (3,40–5,83)	4,69 (3,74–6,21)	0,234
Нейтрофилы на 1-е сут после операции, %, Ме (Q1–Q3)/ Neutrophils on postoperative day 1, %, Ме (Q1–Q3)	7,60 (5,60–10,10)	9,90 (6,99–12,40)	<0,001*
Нейтрофилы на 5-е сут после операции, %, Ме (Q1–Q3)/ Neutrophils on postoperative day 5, %, Ме (Q1–Q3)	4,67 (3,40–6,24)	6,46 (4,50–9,72)	<0,001*
Лимфоциты до операции, %, Ме (Q1–Q3)/ Lymphocytes before surgery, %, Ме (Q1–Q3 %)	1,70 (1,39–2,20)	1,67 (1,29–2,03)	0,438
Лимфоциты на 1-е сут после операции, %, Ме (Q1–Q3)/ Lymphocytes on postoperative day 1, %, Ме (Q1–Q3)	1,40 (1,00–1,80)	1,08 (0,80–1,30)	<0,001*
Лимфоциты на 5-е сут после операции, %, Ме (Q1–Q3)/ Lymphocytes on postoperative day 5, %, Ме (Q1–Q3)	1,50 (1,14–1,90 %)	1,21 (1,00–1,88)	0,054
НЛИ до операции, Ме (Q1–Q3)/ NLR before surgery, Ме (Q1–Q3)	2,52 (1,82–3,68 %)	3,00 (2,15–4,07)	0,140
НЛИ на 1-е сут после операции, Ме (Q1–Q3)/ NLR on postoperative day 1, Ме (Q1–Q3)	5,37 (3,39–8,52 %)	9,37 (5,69–13,35)	<0,001*
НЛИ на 5-е сут после операции, Ме (Q1–Q3)/ NLR on postoperative day 5, Ме (Q1–Q3)	3,11 (2,24–4,58 %)	5,09 (2,72–8,04)	<0,001*

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

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

модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,143. Несостоятельность прогнозировалась при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,9 и 92,5 % соответственно. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значе-

ния коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 60,7 % наблюдаемой дисперсии наличия несостоятельности.

После применения Bootstrap и обучения логистической регрессии при помощи машинного обучения искусственного интеллекта построена ROC-кривая, площадь под которой составила 0,97 (рис. 1) против 0,94 в исходной модели, что свидетельствует о высокой согласованности данных Bootstrap-модели и исходной модели (рис. 2).

Таблица 7/ Table 7

Логистическая регрессия Logistic regression analysis

Предикторы/Predictors	Нескорректированный показатель/ Unadjusted		Скорректированный показатель/ Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Колостома до: да/ Preoperative colostomy: yes	8,478; 3,951–18,192	<0,001*	20,937; 6,424–68,238	<0,001*
Мультиорганная резекция: да/ Multiorgan resection: yes	16,655; 8,406–32,983	<0,001*	156,867; 37,450–657,208	<0,001*
Альбумин сыворотки крови до операции/ Serum albumin before surgery	0,785; 0,717–0,859	<0,001*	0,792; 0,689–0,910	0,001*
Альбумин сыворотки крови на 1-е сут после операции/ Serum albumin on postoperative day 1	0,801; 0,748–0,857	<0,001*	0,792; 0,695–0,902	<0,001*
Альбумин сыворотки крови на 5-е сут после операции/ Serum albumin on postoperative day 5	0,833; 0,783–0,885	<0,001*	0,905; 0,825–0,992	0,032*
Нейтрофилы крови на 5-е сут после операции/ Blood neutrophils on postoperative day 5	1,174; 1,094–1,259	<0,001*	1,134; 1,027–1,251	0,012*
Время операции/Operation time	1,008; 1,003–1,013	0,004*	0,991; 0,982–1,000	0,048*

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

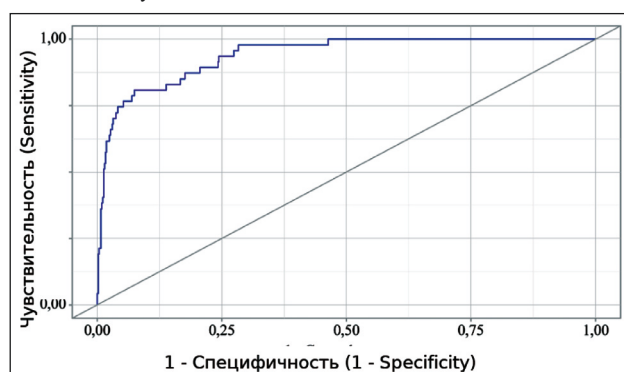


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности несостоятельности межкишечного анастомоза от значения логистической функции P.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of intestinal anastomotic leakage on the value of the logistic function P. Note: created by the authors

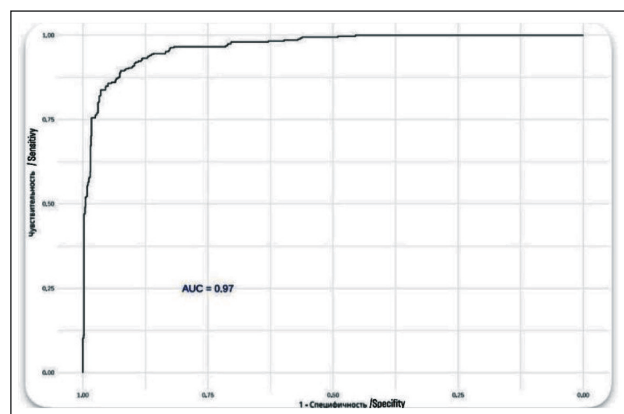


Рис. 2. ROC-кривая логистической регрессии Bootstrap-модели. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. ROC curve of the logistic regression bootstrap model. Note: created by the authors

При построении калибровочной кривой внутренней валидации получены следующие результаты, представленные на рис. 3. Калибровочная кривая используется для оценки точности прогностической модели путем сравнения предсказанных вероятностей с фактическими исходами. Мы построили эту кривую, чтобы понять, насколько хорошо наша модель соответствует реальным данным. На графике видны три линии: линия, представляющая идеальную точность предсказаний, линия «Apparent», показывающая калибровку на обучающих данных, и линия «Bias-corrected», отражающая откорректированную модель с учетом смещения. Близость откорректированной кривой к идеальной линии свидетельствует о том, что наша модель точно предсказывает исходы и хорошо откалибрована, что подтверждает ее высокую прогностическую ценность. Средняя ошибка калибровки (Mean absolute error) составляет 0,01. Это значение указывает на среднюю величину отклонения предсказанных вероятностей от фактических результатов. Низкая средняя ошибка, как в этом случае, свидетельствует о хорошем качестве калибровки модели. Отрицательное значение интерсепта указывает на переоцененность модельных прогнозов, положительное – на их недооцененность. В целом, интерсепт на данном изображении не указывает на значительное смещение прогнозов модели. Это значит, что модель в среднем довольно точно оценивает вероятности, без существенной переоцененности или недооцененности. Отклонения от диагонали минимальны и не указывают на систематическую ошибку в прогнозах.

После выполнения вышеописанных анализов полученной при помощи машинного обучения

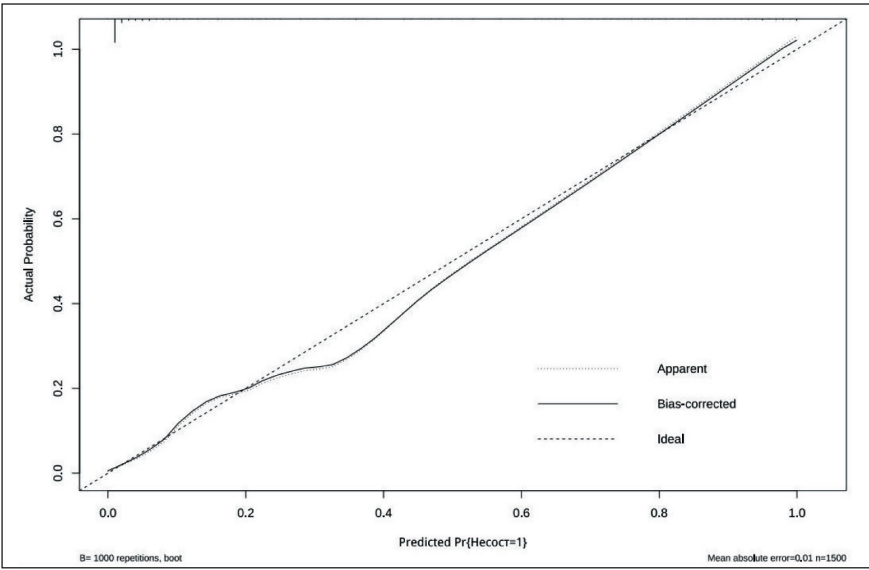


Рис. 3. График калибровочной кривой логистической регрессии Bootstrap-модели при внутренней валидации. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Calibration plot of the logistic regression bootstrap model in internal validation. Note: created by the authors

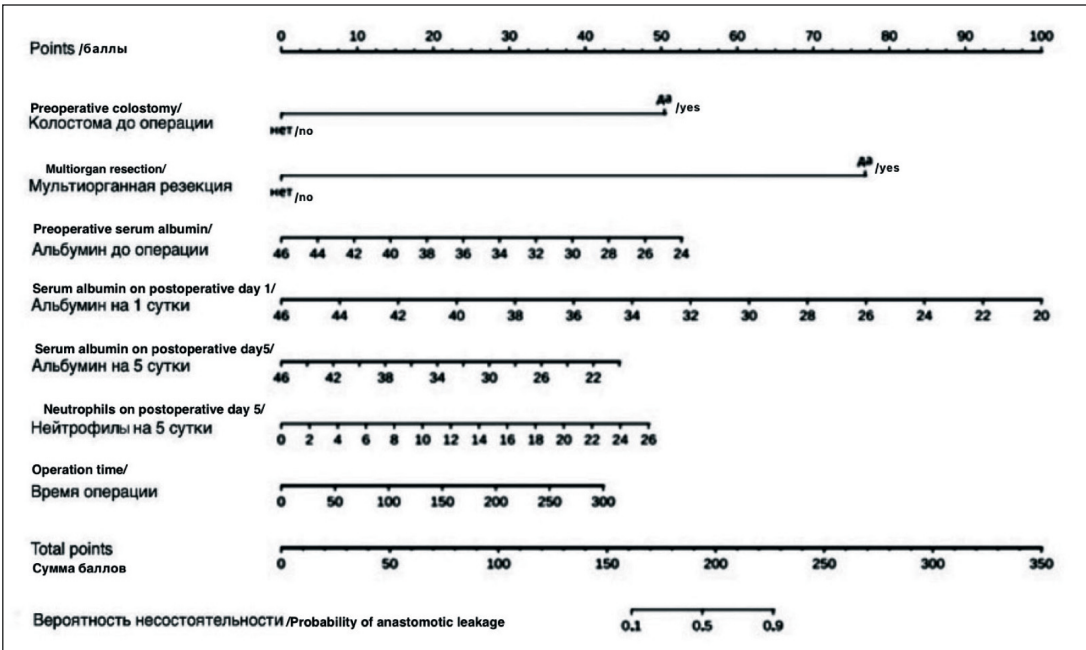


Рис. 4. Номограмма стратификации риска развития несостоятельности межишечного анастомоза. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Nomogram for risk stratification of intestinal ana stomotic leakage. Note: created by the authors

логистической регрессии Bootstrap-модели разработана номограмма по стратификации риска развития несостоятельности межишечного анастомоза, что позволяет своевременно проводить дополнительные методы визуализационной диагностики (рис. 4).

С целью проверки предсказательной способности модели были осуществлены дополнительные статистические методы. Был использован метод LASSO или Ridge регрессии с целью оценки характеристики ошибки модели, где используется метод кросс-валидации для выбора оптимального значения параметра регуляризации λ (рис. 5).

После этого мы провели DCA-анализ (рис. 6) с целью оценки взаимоотношения затрат и выгод

нашей модели. Это помогло выявить стабильность модели на разных подвыборках данных. Кросс-валидация позволила увидеть, что модель остается устойчивой, а значения RMSE почти не меняются между блоками. Далее была создана матрица ошибок (рис. 7), которая позволила оценить, насколько точно прогностическая модель рассчитывает исходы. По результатам анализа Decision Curve (DCA) можно выделить несколько ключевых выводов, отражающих клиническую полезность модели прогнозирования:

– модель работает лучше, чем стратегии «лечить всех» или «не лечить никого». На графике видно, что при низких пороговых значениях риска линия модели располагается выше обеих этих

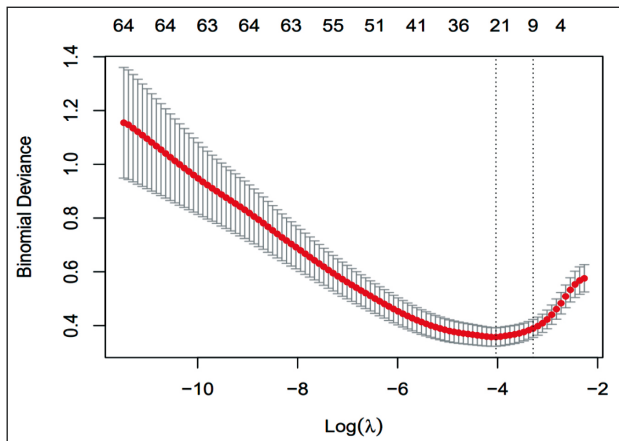


Рис. 5. LASSO-персепсия кросс-валидации параметра регуляризации. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. LASSO regression with cross-validation of the regularization parameter. Note: created by the authors

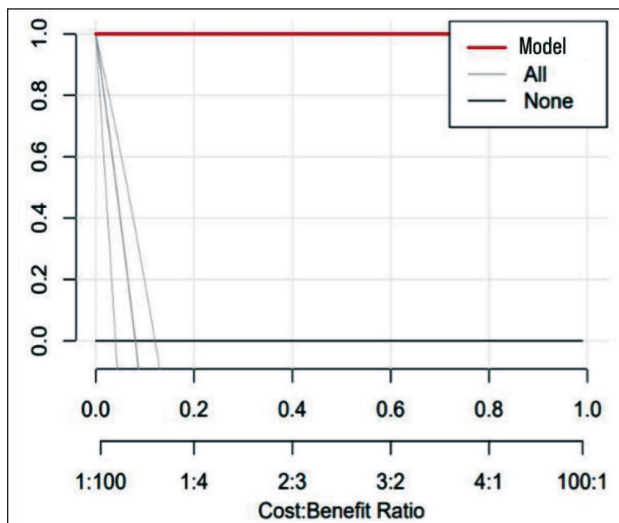


Рис. 6. DCA-анализ прогностической модели.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Decision curve analysis (DCA) of the prediction model.
Note: created by the authors

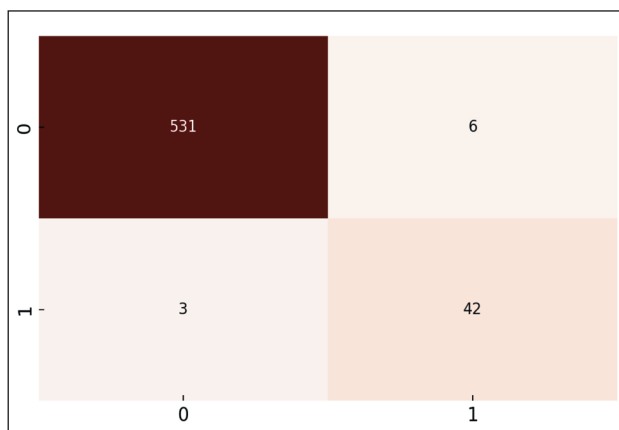


Рис. 7. Матрица ошибок прогностической модели.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Confusion matrix of the prediction model.
Note: created by the authors

стратегий. Это означает, что модель помогает точнее определять пациентов, которым действительно требуется дополнительное наблюдение или вмешательство;

- практическая ценность модели. Чистый выигрыш сохраняется на всем диапазоне значений риска. Это говорит о том, что ее применение может снизить число ненужных вмешательств и, наоборот, своевременно выявить тех, кому они действительно показаны. Особенно это актуально при отборе пациентов с низким и умеренным риском;

- определение рабочих порогов риска. Наибольшая клиническая польза наблюдается в диапазоне низких и средних значений. Это позволяет применять модель для раннего выявления пациентов, у которых может развиваться несостоятельность, еще до появления явных клинических признаков;

- клиническое применение. Модель можно использовать как дополнительный инструмент при принятии решений. Она помогает индивидуализировать тактику ведения пациента, определить объем наблюдения и необходимость профилактических мероприятий.

Таким образом, анализ DCA подтверждает, что предложенная модель является полезным инструментом для прогнозирования несостоятельности у пациентов и может быть эффективно использована в клинической практике, особенно для пациентов с низким и умеренным риском.

На представленной визуализации матрицы ошибок (Confusion Matrix) для первоначальной выборки в 582 случаях отображены следующие результаты: правильные предсказания класса 0 (True Negatives) – в левом верхнем углу показано, что модель правильно классифицировала 531 случай как класс 0 (отсутствие несостоятельности); ложноположительные результаты (False Positives) – в правом верхнем углу указано, что модель неверно предсказала 6 случаев как класс 1, когда на самом деле это был класс 0; ложноотрицательные результаты (False Negatives) – в левом нижнем углу отображены 3 случая, где модель предсказала класс 0, но на самом деле это был класс 1 (несостоятельность); правильные предсказания класса 1 (True Positives) – в правом нижнем углу показано, что модель правильно классифицировала 42 случая как класс 1. Таким образом, получены следующие данные при анализе результатов Confusion Matrix: точность – 98,45 %, чувствительность – 93,3 %, специфичность – 98,9 %.

Таким образом, доказано, что предлагаемая модель является научно состоятельной и может быть эффективно использована для прогнозирования НТКА, обеспечивая высокий уровень точности и полезности в принятии клинических решений. Представление модели в виде номограммы позволяет эффективно использовать ее в клинической практике.

Обсуждение

В последнее время в мире наблюдается устойчивая тенденция роста заболеваемости раком толстой кишки [9]. В настоящее время оптимальные результаты лечения обеспечивает резекция толстой кишки с одномоментным восстановлением естественного пассажа по ней. Самым серьезным осложнением данной операции является несостоятельность швов межкишечного анастомоза, частота которой составляет от 1 до 10 %, причем от 45 до 92 % летальных исходов связаны с развитием НТКА [10].

В литературе имеется достаточное количество публикаций, в которых оцениваются различных факторы риска НТКА. Своевременная диагностика этого осложнения представляет собой сложную задачу для любого хирурга. Это связано с отсутствием патогномичных клинических проявлений, а лечебная тактика в основном зависит от расположения анастомоза и распространенности воспалительного процесса в брюшной полости [11].

В нашем исследовании ведущими предикторами НТКА, которые оказались значимыми при многофакторном анализе, были наличие колостомы до оперативного вмешательства, мультиорганная резекция, показатели альбумина сыворотки крови до операции, на 1-е и 5-е сут после операции, уровень нейтрофилов на 5-е сут после операции и продолжительность оперативного вмешательства. На основе полученных данных создана прогностическая модель с чувствительностью и специфичностью – 80,9 и 92,5 % соответственно. М. Parthasarathy et al. [11] проведен анализ 17 000 резекций, который продемонстрировал, что уровень сывороточного альбумина играет важную роль в развитии несостоятельности, показатель ниже 40 г/л являлся значимым. В нашей работе было определено, что уровень альбумина играл важное значение как до операции, так и в послеоперационном периоде, и его более низкий уровень был у пациентов с НТКА.

Одним из факторов, влияющих на риск развития несостоятельности межкишечного анастомоза, является предоперационная колостома. Ее формирование до основной операции часто свидетельствует о распространенности патологического процесса и сниженной способности тканей к заживлению. У таких пациентов репаративные процессы могут быть ослаблены, что дополнительно увеличивает вероятность осложнений [12].

Продолжительность оперативного пособия играет значительную роль в развитии несостоятельности анастомоза, т.к. чем дольше длится хирургическое вмешательство, тем больше операционная травма и стрессовая нагрузка на организм пациента. Это негативно сказывается на результатах, особенно если вмешательство сопровождается значительной кровопотерей или потребностью в переливании крови [5, 13].

По нашим данным, важным аспектом в диагностике и прогнозировании осложнений является мониторинг уровня нейтрофилов в общем анализе крови. Нейтрофилы являются ключевыми маркерами воспаления, и их повышение может происходить до появления развернутой клинической картины. Это делает их полезным инструментом для раннего выявления воспалительных процессов и своевременной диагностики, что особенно важно в контексте профилактики НТКА [14, 15].

Внедрение моделей прогнозирования является одним из самых перспективных направлений в хирургии, они позволяют оценить ожидаемый риск послеоперационных осложнений, проводить их своевременную диагностику и профилактику и обеспечивать наиболее благоприятный исход хирургического лечения.

S.A. Rojas-Machado et al. [16] разработана прогностическая модель PROCOLE для оценки риска несостоятельности анастомоза после операций по поводу колоректального рака. Индекс PROCOLE основан на предоперационных и интраоперационных факторах и позволяет прогнозировать риск для каждого конкретного пациента. Подходы в создании нашей прогностической шкалы и PROCOLE оказались схожи. В испанском исследовании построена ROC-кривая с AUC=0,82. По нашим данным, у исходной модели AUC равен 0,94, у ROC-кривой логистической регрессии Bootstrap-модели AUC=0,97. Данные показатели позволяют утверждать, что наша модель имеет большую прогностическую ценность.

Известна шкала, разработанная исследователями из Американской коллегии хирургов [17], которая имеет высокую прогностическую ценность, но анализируемые данные получены после робот-ассистированных операций и включали в себя пациентов с левосторонней резекцией толстой кишки. На наш взгляд, данная шкала является специфичной и требует серьезного оснащения клиники для своего использования, что ограничивает ее применение в рутинной клинической практике. Напротив, наша модель является универсальной, с сопоставимой прогностической ценностью.

Заключение

Применение предложенной прогностической модели позволяет своевременно оценивать вероятность несостоятельности межкишечного анастомоза и назначать необходимый объем обследований. По результатам исследования разработана клиническая номограмма для оценки риска несостоятельности межкишечного анастомоза после правосторонней/левосторонней гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки, продемонстрировавшая высокую чувствительность и специфичность.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Перескоков С.В., Козыревский М.А., Афуни Л.С. Факторы риска и их влияние на состоятельность колоректального анастомоза. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4: 141. [Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Pereskokov S.V., Kozurevskiy M.A., Afunts L.S. Risk factors and their impact on the viability of a colorectal anastomosis. Modern Problems of Science and Education. 2018; 4: 141. (in Russian)]. EDN: MGDMMWT.
2. Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Давидович Д.Л., Кешиединова А.А., Разбирин Д.В., Станкевич В.Р., Данилина Е.С. Предикторы несостоятельности колоректального анастомоза после передних резекций прямой кишки при локализованных злокачественных новообразованиях. Клиническая практика. 2024; 15(1): 7–16. [Ivanov Y.V., Smirnov A.V., Davidovich D.L., Keshvedinova A.A., Razbirin D.V., Stankevich V.R., Danilina E.S. Predictors of anastomotic leak after anterior rectal resections for localized malignant neoplasms. Journal of Clinical Practice. 2024; 15(1): 7–16. (in Russian)]. doi: 10.17816/clinpract623690. EDN: TZYWHN.
3. Колесник А.П., Колесник И.П., Кечеджиев В.В. Влияние несостоятельности анастомоза на результаты хирургического лечения колоректального рака (обзор литературы). Хирургия Украины. 2019; 2: 92–99. [Kolesnik O.P., Kolesnyk I.P., Kechedzhiev V.V. The anastomotic failure impact on the surgical treatment results for colorectal cancer (Literature review). Surgery of Ukraine 2019; 2: 92–99. (in Russian)]. doi: 10.30978/SU2019-2-92. EDN: VRINJZ.
4. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И. Несостоятельность швов колоректального анастомоза (Обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(2): 107–112. [Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I. Colorectal anastomosis failure (Literature review). Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(2): 107–112. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-107-112. EDN: WAJXN.
5. Дарбизгаджиев Ш.О., Вихрев Д.В., Баулин А.А., Каганов О.И., Гудошников В.Ю., Никитин С.А. Прогнозирование несостоятельности толстокишечных анастомозов при резекции левых отделов ободочной и прямой кишки. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021; 16(4): 382–86. [Darbishgadzhiev S.H.O., Vihrev D.V., Baulin A.A., Kaganov O.I., Gudoshnikov V.YU., Nikishin S.A. Prediction of the failure of colonic anastomoses during resection of the left parts of the colon and rectum. Medical news of the North Caucasus. 2021; 16(4): 382–86. (in Russian)]. doi: 10.14300/mnnc.2021.16091. EDN: FAFMZO.
6. Куликов В.Д., Данилова Л.А., Прохоров Д.Д., Мидленко О.В., Жинов А.В., Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Мухутдинова А.Н., Мартынова Е.В., Муртазин А.Р., Павлов М.О., Нуретдинов Д.И., Чоциев А. База данных гемиколэктомий, выполненных в региональном онкологическом диспансере за трехлетний период. Свидетельство о государственной регистрации базы данных. № 2024622330 Российская Федерация. № 2024622107: заявл. 16.05.2024: опублик. 29.05.2024. [Kulikov V.D., Danilova L.A., Prokhorov D.D., Midlenko O.V., Zhinov A.V., Toneev E.A., Shagdaleev R.F., Mukhutdinova A.N., Martynova E.V., Murtaizin A.R., Pavlov M.O., Nuretdinov D.I., Choshchiev A. Database of hemicolectomies performed in the regional oncological dispensary over a three-year period. Certificate of state registration of the database. No. 2024622330 Russian Federation: No. 2024622107: application. 16.05.2024: publ. 29.05.2024. (in Russian)]. EDN: LECDWF.
7. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009; 250(2): 187–96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
8. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017.
9. Wang Y., Huang X., Cheryala M., Aloysius M., Zheng B., Yang K., Chen B., Fang Q., Chowdary S.B., Abougergi M.S., Chen S. Global increase of colorectal cancer in young adults over the last 30 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. J Gastroenterol Hepatol. 2023; 38(9): 1552–58. doi: 10.1111/jgh.16220.
10. Ang Z.H., Wong S.W. Prevention of Anastomotic Leak in Colorectal Surgery: Current Knowledge and Next Steps. Open Access Surgery. 2024; 17: 11–20. doi: 10.2147/OAS.S429415.
11. Parthasarathy M., Greensmith M., Bowers D., Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. Colorectal Dis. 2017; 19(3): 288–98. doi: 10.1111/codi.13476.
12. Liu F., Wang L.L., Liu X.R., Li Z.W., Peng D. Risk Factors for Radical Rectal Cancer Surgery with a Temporary Stoma Becoming a Permanent Stoma: A Pooling Up Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2023; 33(8): 743–49. doi: 10.1089/lap.2023.0119.19.
13. Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Бакиров Э.Р., Ямалова Г.Р. Несостоятельность швов толстокишечных анастомозов. Медицинский вестник Башкортостана. 2020; 15(1): 75–79. [Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., Bakirov E.R., Yamalova G.R. Colonic anastomoses leakage. Bashkortostan Medical Journal. 2020; 15(1): 75–79. (in Russian)]. EDN: WHOIZL.
14. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Зароднюк И.В., Нагудов М.А., Алексеев М.А., Рыбаков Е.Г. Роль нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в диагностике несостоятельности низких колоректальных анастомозов. Колопроктология. 2017; (4): 74–81. [Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Zorodnyuk I.V., Nagudov M.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of low colorectal anastomosis leakage. Coloproctology. 2017; (4): 74–81. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-4-74-81. EDN: ZUCPEX.
15. Haghi S.E., Khanzadeh M., Sarejloo S., Mirakhori F., Hernandez J., Dioso E., Goutnik M., Lucke-Wold B., Ghaedi A., Khanzadeh S. Systematic review of the significance of neutrophil to lymphocyte ratio in anastomotic leak after gastrointestinal surgeries. BMC Surg. 2024; 24(1): 15. doi: 10.1186/s12893-023-02292-0.
16. Rojas-Machado S.A., Romero-Simó M., Arroyo A., Rojas-Machado A., López J., Calpena R. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors. Int J Colorectal Dis. 2016; 31(2): 197–210. doi: 10.1007/s00384-015-2422-4.
17. McKenna N.P., Bews K.A., Cima R.R., Crowson C.S., Habermann E.B. Development of a Risk Score to Predict Anastomotic Leak After Left-Sided Colectomy: Which Patients Warrant Diversion? J Gastrointest Surg. 2020; 24(1): 132–43. doi: 10.1007/s11605-019-04293-y.

Поступила/Received 10.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 24.11.2025

Принята к публикации/Accepted 12.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Прохоров Даниил Дмитриевич, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2111-2155. ORCID: 0000-0002-0827-0115.

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

Родионова Евгения Андреевна, студентка V курса, Институт клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (г. Самара, Россия). ORCID: 0009-0002-7943-1227.

Гасанов Заур Фуадович, студент VI курса, Институт клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (г. Самара, Россия). ORCID: 0009-0004-8341-6366.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Прохоров Даниил Дмитриевич: сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, обработка результатов исследования, написание черновика статьи, работа с графическим материалом.

Павлов Максим Олегович: подбор и анализ литературных источников, участие в написании статьи.

Родионова Евгения Андреевна: подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, участие в написании статьи.

Гасанов Заур Фуадович: сбор материала исследования, обработка результатов исследования, работа с графическим материалом.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny A. Toneev, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Department of Thoracic Oncology, Regional Clinical Oncology Center; Associate Professor, Department of Faculty Surgery, T.Z. Biktimirov Faculty of Medicine, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Daniil D. Prokhorov, MD, Resident, Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0827-0115.

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

Evgeniya A. Rodionova, 5th-year student, Institute of Clinical Medicine, Ministry of Health of Russia, Samara State Medical University (Samara, Russia). ORCID: 0009-0002-7943-1227.

Zaur F. Gasanov, 6th-year student, Institute of Clinical Medicine, Ministry of Health of Russia, Samara State Medical University (Samara, Russia). ORCID: 0009-0004-8341-6366.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeny A. Toneev: overall project supervision, study conception and design, data collection, scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Daniil D. Prokhorov: data collection and processing, statistical data analysis, interpretation of the study results, drafting of the manuscript, preparation of graphical material.

Maxim O. Pavlov: literature search and analysis, contribution to manuscript writing.

Evgeniya A. Rodionova: literature search and review, contribution to manuscript writing.

Zaur F. Gasanov: data collection, analysis of study results, preparation of graphical material.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Кузнецов Н.О., Новиков Р.В., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Антипов Ф.Е., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Канаев С.В., Беляев А.М. Анализ длительного наблюдения за эффективностью и безопасностью режимов умеренного гипофракционирования дозы при спасительной лучевой терапии после радикальной простатэктомии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 31–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-31-39

For citation: Kuznetsov N.O., Novikov R.V., Novikov S.N., Samartseva E.E., Ilin N.D., Merezko Y.O., Antipov P.E., Gotovchikova M.Yu., Melnik Y.S., Ponomareva O.I., Kanaev S.V., Belyaev A.M. Long-term analysis of the efficacy and safety of moderate hypofractionation regimens in salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 31–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-31-39

АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ РЕЖИМОВ УМЕРЕННОГО ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ПРИ СПАСИТЕЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Н.О. Кузнецов¹, Р.В. Новиков², С.Н. Новиков², Е.Е. Самарцева², Н.Д. Ильин²,
Ю.О. Мережко², Ф.Е. Антипов², М.Ю. Готовчикова², Ю.С. Мельник²,
О.И. Пономарева², С.В. Канаев², А.М. Беляев²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

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

Аннотация

Введение. Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии (РПЭ) остается одной из главных клинических проблем в лечении рака предстательной железы. Спасительная лучевая терапия (СЛТ) является общепринятым методом лечения при наличии рецидива, однако отдаленные результаты применения режимов умеренного гипофракционирования дозы остаются недостаточно изученными, в связи с чем оптимальный режим фракционирования дозы остается предметом дискуссий. При этом применение режимов умеренного гипофракционирования дозы позволяет существенно сократить общую продолжительность курса лечения. **Цель исследования** – оценка отдаленной эффективности и безопасности умеренного гипофракционирования дозы при СЛТ на область ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ). **Материал и методы.** В исследование включено 42 пациента, получивших курс СЛТ в режиме 19 фракций по 3 Гр (СОД 57 Гр), средняя продолжительность наблюдения – 94,6 мес. Оценивались биохимический контроль, степень лучевой токсичности (по критериям RTOG), а также динамика уровня качества жизни при помощи валидированных опросников. **Результаты.** Умеренное гипофракционирование дозы обеспечило стабильный онкологический контроль у большинства пациентов, с удовлетворительными показателями выживаемости и качеством жизни. Ранняя токсичность I–II степени со стороны мочевого пузыря и прямой кишки отмечалась у 57,2 и 59,6 % пациентов соответственно. Тяжелая токсичность (III степень) зарегистрирована в 1 (2,4 %) наблюдении, в то время как большинство лучевых осложнений были представлены легкой и средней степенью тяжести и не потребовали интенсивной медикаментозной коррекции. Уровень качества жизни, оцениваемый по шкалам IPSS, QoL и ICIQ-SF, в процессе и после завершения лечения оставался стабильным. **Заключение.** Долгосрочные данные подтверждают, что применение умеренного гипофракционирования дозы при СЛТ на область ЛУПЖ демонстрирует высокий уровень эффективности и благоприятный профиль безопасности. Полученные результаты позволяют рассматривать данный режим как обоснованную и удобную для пациентов альтернативу традиционному фракционированию дозы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная лучевая терапия, умеренное гипофракционирование, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, токсичность, качество жизни.

LONG-TERM ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF MODERATE HYPOFRACTIONATION REGIMENS IN SALVAGE RADIOTHERAPY AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

N.O. Kuznetsov¹, R.V. Novikov², S.N. Novikov², E.E. Samartseva², N.D. Ilin²,
Y.O. Merezhko², P.E. Antipov², M.Yu. Gotovchikova², Y.S. Melnik²,
O.I. Ponomareva², S.V. Kanaev², A.M. Belyaev²

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia
6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

Abstract

Background. Biochemical recurrence following radical prostatectomy remains a key clinical challenge in prostate cancer management. Salvage radiotherapy is the standard therapeutic approach in this setting, but long-term outcomes of moderately hypofractionated dose regimens are still insufficiently explored, making the optimal fractionation scheme a subject of debate. Moreover, the use of moderate dose hypofractionation regimens allows for a significant reduction in the overall duration of treatment. **The purpose of the study:** to evaluate the long-term efficacy and safety of moderately hypofractionated salvage radiotherapy to the prostate bed. **Material and Methods.** This retrospective study included 42 patients who underwent SRT at a total dose of 57 Gy in 19 3 Gy daily fractions. The median follow-up time was 94.6 months. Outcomes assessed included biochemical control, radiation-induced toxicity (RTOG criteria), and the dynamics of quality of life using validated questionnaires. **Results.** Moderate dose hypofractionation provided stable oncological control in the majority of patients, with satisfactory survival outcomes and quality of life. Grade I–II early toxicity was noted in 57.2 % and 59.6 % of patients for the urinary bladder and rectum, respectively. Severe toxicity (Grade III) was reported in only one case (2.4 %), whereas most radiation-induced complications were mild to moderate and did not require intensive medical management. Quality of life, as assessed by the IPSS, QoL, and ICIQ-SF scales, remained stable during and after treatment. **Conclusions.** Long-term data confirm that the use of moderate hypofractionation during salvage radiotherapy to the prostate bed demonstrates a high level of efficacy and a favorable safety profile. The obtained results allow this regimen to be considered a justified and patient-convenient alternative to traditional dose fractionation in clinical practice.

Key words: prostate cancer, salvage radiotherapy, moderate hypofractionation, radical prostatectomy, biochemical recurrence, toxicity, quality of life.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости мужчин, особенно в развитых странах [1]. Несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения, частота рецидивов после РПЭ остается высокой, достигая 30–50 % в течение первых 10 лет [2–4]. Одним из ключевых факторов, определяющих риск прогрессирования, является наличие позитивного хирургического края (ПХК) или перинеуральной инвазии, наличие которых может способствовать развитию местного рецидива в области ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ) [5]. Спасительная лучевая терапия (СЛТ) является основным методом лечения пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ), обеспечивающим высокие (80–87 %) показатели пятилетней выживаемости без признаков биохимической прогрессии [6]. Классический режим фракционирования дозы при проведении послеоперационной дистанционной

лучевой терапии (ДЛТ) предполагает использование разовой очаговой дозы 1,8–2 Гр с облучением до СОД 66–74 Гр, что требует проведения не менее 35 сеансов ДЛТ и увеличивает продолжительность лечения до 2 мес [6–8]. Альтернативой стандартной ДЛТ является облучение в режиме гиподифракционирования дозы, при котором СОД подводится с большей РОД за меньшее количество фракций, что сокращает сроки лечения. В клинической практике активно изучаются различные режимы гиподифракционирования дозы, включая умеренное (РОД 2,5 Гр) и экстремальное (РОД > 4,0 Гр) гиподифракционирование, реализуемое в рамках стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) [9].

Результаты крупных рандомизированных исследований подтвердили сопоставимую эффективность и безопасность умеренного гиподифракционирования дозы по сравнению с классическим режимом ДЛТ [6, 7, 10]. Однако широкое клиническое использование режимов умеренного гиподифракционирования дозы при проведении СЛТ

ограничивается рядом нерешенных вопросов: недостаточно изучены эффективность и безопасность различных схем гипофракционной СЛТ и ее возможного сочетания с андрогенной депривацией [11]. В зависимости от радиобиологических характеристик РПЖ, в первую очередь низкого значения α/β (1,3–2,0 Гр), опухоль демонстрирует повышенную чувствительность к гипофракционированному облучению [12, 13]. Это объясняет интерес к изучению безопасности и эффективности различных режимов гипофракционирования дозы при проведении СЛТ [14, 15] и является основанием для выполнения представленного ретроспективного анализа.

Цель исследования – анализ долгосрочных показателей эффективности и безопасности спасительной лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования дозы на область ЛУПЖ.

Материал и методы

В представленный ретроспективный анализ вошли данные наблюдения за 42 больными, которым в период с марта 2014 по февраль 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России был проведен курс послеоперационной лучевой терапии на область ЛУПЖ в режиме умеренного гипофракционирования дозы. Показания для проведения СЛТ на область ЛУПЖ были следующими: диагностированный биохимический рецидив после оперативного лечения; отсутствие признаков поражения регионарных лимфатических узлов (РЛУ) по результатам гистологического исследования операционного материала; возраст пациента 18 лет и старше. Противопоказания для проведения СЛТ на область ЛУПЖ: выраженная стриктура везикоуретрального анастомоза, приводящая к клинически значимым нарушениям мочеиспускания; предшествующее лучевое воздействие на область малого таза, исключающее возможность безопасного повторного облучения; острые инфекционно-воспалительные процессы в области предполагаемого облучения; тяжелые хронические воспалительные заболевания прямой кишки; диссеминированный опухолевый процесс, подтвержденный с помощью современных методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА) и мультипараметрической магнитно-резонансной томографией (мп-МРТ), включая поражение РЛУ или наличие отдаленных метастазов.

Все пациенты получили курс СЛТ в качестве самостоятельного метода лечения. Одновременная андроген-депривационная терапия (АДТ) на момент облучения не назначалась. При этом наличие в анамнезе завершенного курса АДТ до инициации СЛТ не являлось критерием исключения. Все пациенты, включенные в исследование, которые на каком-либо этапе до СЛТ уже получали курс

АДТ, к моменту начала облучения завершили курс гормонотерапии. Биохимический рецидив в нашем исследовании оценивался согласно стандартным подходам, принятым в клинической практике, – повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) выше 0,2 нг/мл с последующим ростом. Локальные рецидивы диагностировались с помощью ПЭТ-КТ с ПСМА, меченным ^{68}Ga или ^{18}F , а также мп-МРТ области малого таза. Основной задачей проводимого анализа была оценка выживаемости без признаков биохимического рецидива. Всем пациентам, вошедшим в исследование, СЛТ области ЛУПЖ проводилась на линейных ускорителях электронов в режиме 19 фракций с РОД 3 Гр, 5 дней в неделю, до СОД 57 Гр. Эквивалентная биологически эффективная доза (EQD2), рассчитанная с учетом коэффициента α/β , равного 1,5, составила 73,2 Гр. Предлучевая подготовка включала в себя диету и контроль за наполнением мочевого пузыря и прямой кишки перед КТ-топометрией и каждым сеансом лучевой терапии. Планирование лучевой терапии осуществлялось с использованием программного обеспечения Calypso v.4.0 (Varian), проводилось тщательное оконтуривание как целевого объема мишени, так и прилегающих критических структур. В число органов риска входили мочевой пузырь, прямая кишка и головки бедренных костей. Ограничения поглощенной дозы этими анатомическими образованиями определяли в соответствии с рекомендациями QUANTEC [16]. Оконтуривание границ ЛУПЖ проводилось на основании рекомендаций RTOG [17]. Оценка лучевых реакций и осложнений после завершения СЛТ осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями RTOG [18]. Для оценки качества жизни использовались шкалы: International Prostate Symptoms Score со шкалой Quality of life (IPSS-QoL) – международная шкала оценки симптомов качества мочеиспускания и их влияния на качество жизни больных, International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF) – опросник по оценке влияния недержания мочи на качество жизни.

Статистическая обработка данных проведена с использованием IBM SPSS Statistics версии 27.0. Характеристика количественных переменных, распределенных нормально, проведена с использованием среднего значения, стандартного отклонения и размаха. Характеристика количественных переменных, не соответствующих нормальному распределению, проведена с использованием медианы, нижнего и верхнего квартиля и размаха. Проверка данных на соответствие нормальности распределения приведена в табл. 1. Характеристика качественных переменных проведена с использованием количества и процентной доли. Анализ вероятности выживаемости проведен с использованием метода Каплан–Майера с построением кривой выживаемости.

Результаты

В исследование включено 42 пациента в возрасте от 52 до 79 лет (средний возраст – 64,91 ± 5,98 года), получивших СЛТ в режиме умеренного гипофракционирования дозы. Средний индекс массы тела – 26,26 ± 3,10 кг/м². Время с момента операции до начала лучевого лечения от 2 до 120 мес при медиане 13,5 мес и центральном 50 % охвате от 8 до 25,5 мес.

Медиана исходного уровня ПСА перед СЛТ составила 0,55 нг/мл при межквартильном размахе 0,29–1,53 нг/мл. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 94,57 ± 19,37 мес. Клинико-морфологические характеристики больных представлены в табл. 2.

При среднем времени наблюдения за больными 94,6 мес выживаемость без признаков биохимического рецидива составила 64,3 %, общая выживаемость – 81 % (n=34) на момент последнего

Таблица 1/Table 1

Проверка данных на соответствие нормальному распределению
Normality test using the Shapiro–Wilk test

Параметр/Parameter	Критерий Шапиро–Уилка/Shapiro–Wilk test		
	Статистика/ Statistics	Степень свободы/ Degrees of freedom	p-value
Возраст/Age	0,989	40	0,960
Индекс массы/Body mass index	0,953	40	0,100
Время после операции (мес)/Time after surgery (months)	0,708	40	0,0001
ПСА до РПЭ (нг/мл)/PSA before RP (ng/ml)	0,777	40	0,0001
Время наблюдения (мес)/Follow-up time (months)	0,986	40	0,894

Примечания: ПСА – простатический специфический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; таблица составлена авторами.

Notes: PSA – prostate-specific antigen; RP – radical prostatectomy; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологические характеристики больных
Clinicopathological characteristics of the patients

Среднее значение ± стандартное отклонение (минимум–максимум)/ Mean ± SD (min–max)	Возраст, лет/Age, years	64,91 ± 5,98 (52–79)
	ИМТ, кг/м²/BMI, kg/m²	26,26 ± 3,10 (21–33)
	Время наблюдения, мес/ Follow-up time, months	94,57 ± 19,37 (52–131)
Медиана [нижний–верхний квартиль] (минимум–максимум)/ Median [lower–upper quartile] (min–max)	Время от РПЭ до СЛТ, мес/ Median time from RP to SRT, months	13,5 [8–25,5] (2–120)
	ПСА перед СЛТ, нг/мл/ PSA before SRT, ng/mL	0,55 [0,2–1,6] (0,052–6)
	Позадилонная/Retropubic	10 (23,8 %)
Вид РПЭ/Type of RP	Лапароскопическая/Laparoscopic	26 (61,9 %)
	Робот-ассистированная/Robot-assisted	6 (14,3 %)
	pT2	16 (38,1 %)
Критерий pTNM/pT criterion	pT3a	10 (23,8 %)
	pT3b	16 (38,1 %)
	6	10 (23,8 %)
Сумма Глисона/Gleason score sum	7 (3 + 4)	7 (40,5 %)
	7 (4 + 3)	6 (14,3 %)
	8	4 (9,5 %)
	9–10	5 (11,9 %)
	Перинеуральная инвазия/Perineural invasion	17 (40,5 %)
Морфологические характеристики/ Morphological characteristics	Позитивный хирургический край/Positive surgical margin	
	Отсутствует/Not identified	25 (59,5 %)
	Фокальный/Focal	12 (28,6 %)
	Протяженный/Extensive	5 (11,9 %)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ПСА – простатический специфический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; СЛТ – спасительная лучевая терапия; таблица составлена авторами.

Notes: BMI – body mass index; PSA – prostate-specific antigen; RP – radical prostatectomy; SRT – salvage radiation therapy; created by the authors.

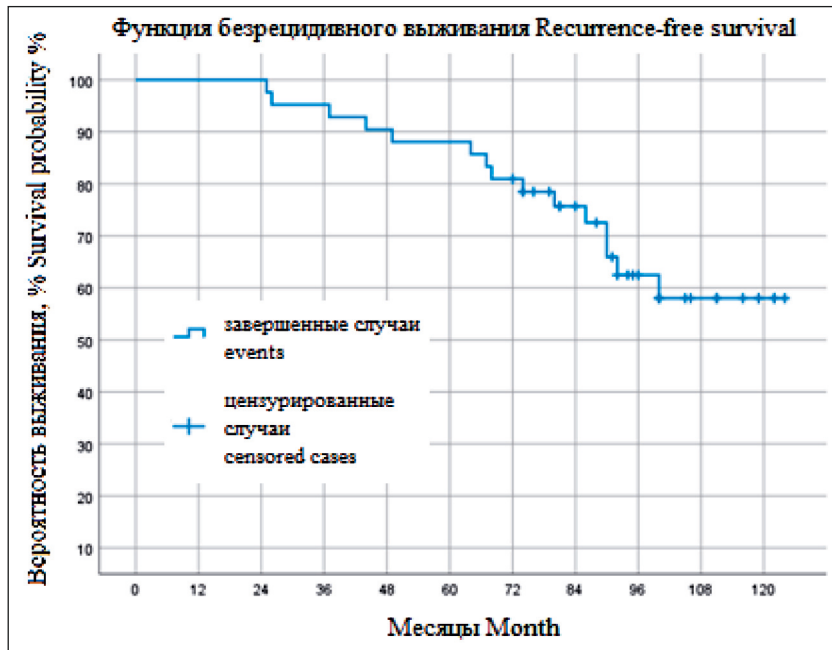


Рис. 1. Выживаемость без признаков биохимического рецидива.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Survival without signs of biochemical recurrence.
Note: created by the authors

наблюдения. Смертность от РПЖ составила 11,9 % (n=5), 3 (7,1 %) больных умерли от причин, не связанных с РПЖ. Биохимические рецидивы зафиксированы у 15/42 (35,7 %) пациентов.

Анализ выживаемости по Каплан–Майеру показал среднюю оценку времени выживаемости без признаков биохимического рецидива 101,4 мес при 95 % ДИ 91,7–111,0 мес и среднюю оценку времени общей выживаемости 118,7 мес при 95 % ДИ 111–126,4 мес (рис. 1). Вероятность выживания без рецидива 2 года составляет 100 %. По прошествии 2 лет, вероятность безрецидивного выживания снижается к 3 годам до 94 %. По прошествии 5 лет вероятность безрецидивного выживания составляет 88 %, 6 лет – 80 %. По прошествии 8 лет наблюдения вероятность безрецидивной выживаемости снижается до 57 %, оставаясь на таком же уровне дальше. Случаи биохимического рецидива показаны на рис. 1 в виде 15 вертикальных черт по прошествии 6-летнего периода до конечной точки наблюдения.

Ранняя токсичность со стороны мочевыводящих путей (МПЛТ) I и II степени зарегистрирована у

31,0 и 26,2 % пациентов соответственно, у остальных (42,9 %) пациентов признаков лучевого поражения мочевыводящей системы не определялось. Ранняя токсичность со стороны прямой кишки I степени отмечена у 42,9 % пациентов, II степени – у 16,7 %, у остальных (40,5 %) пациентов лучевых реакций со стороны прямой кишки не определялось. Поздние осложнения со стороны мочевыводящих путей I степени выявлены у 33,3 % пациентов, II степени – у 16,7 %. У половины (50,0 %) наблюдаемых пациентов признаков поздней МПЛТ не отмечалось. Поздние осложнения со стороны прямой кишки возникали реже: I степени у 19,0 % пациентов, III степени – в 1 (2,4 %) наблюдении. Большинство пациентов (78,6 %) не имели признаков поздних осложнений со стороны прямой кишки (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности исследуемого режима облучения. Большинство пациентов перенесли лечение без выраженных побочных эффектов, а выявленные случаи поздних осложнений

Таблица 3/Table 3

Частота возникновения ранней токсичности и поздних лучевых осложнений со стороны мочевыводящих путей и прямой кишки

Incidence of acute toxicity and late radiation-induced complications in the urinary tract and rectum

Анатомо-функциональная система/ Anatomical and functional system	Характер нежелательных последствий ЛТ/ Adverse events following RT	Степень I/ Grade I	Степень II/ Grade II	Степень III/ Grade III
Мочеполовая/Genitourinary	Ранние/Acute	13 (31 %)	11 (26,2)	0
	Поздние/Late	14 (33,3 %)	7 (16,7 %)	0
Желудочно-кишечная/Gastrointestinal	Ранние/Acute	18 (42,9 %)	7 (16,7 %)	0
	Поздние/Late	8 (19 %)	0	1 (2,4 %)

Примечания: ЛТ – лучевая терапия; таблица составлена авторами.

Notes: RT – radiotherapy; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Динамика изменения медианы баллов IPSS, QOL, ICIQ-SF
Longitudinal changes in median scores of IPSS, QoL, and ICIQ-SF

Параметр/Parameter	Исходный уровень/Baseline	Завершение ЛТ/End of RT	Последнее наблюдение/ Last Follow-up
IPSS	6,0	7,0	7,0
QOL	1,0	1,0	1,0
ICIQ-SF	2,0	3,0	3,0

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

соответствовали легкой и умеренной степени, за исключением 1 (2,4 %) наблюдений.

Качество жизни пациентов, которое оценивалось по шкалам IPSS-QoL и ICIQ-SF, существенно не менялось на протяжении всего периода наблюдения. Необходимо отметить, что у 33 (78,5 %) пациентов после РПЭ отмечалось недержание мочи легкой и средней степени выраженности. На момент последнего наблюдения отмечено незначительное увеличение показателей IPSS и ICIQ-SF. Величина QoL оставалась неизменной на всех этапах, что свидетельствует о сохранении приемлемого уровня качества жизни у большинства пациентов (табл. 4).

Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ указывает на высокие показатели длительного (среднее время наблюдения – 94,6 мес) биохимического контроля – 64,3 % после СЛТ в режиме умеренного гипофракционирования дозы. По данным систематического обзора С. Roukoz et al. [19], 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива после облучения ЛУПЖ составляет 47–78,6 %. Стоит отметить, что наше исследование относится к числу работ с наиболее длительным периодом наблюдения при использовании гипофракционированной СЛТ. Например, в фазе I/II исследования А. Gladwish et al. [20] с режимом 51 Гр/17 фракций и медианой наблюдения 2 года биохимический рецидив наблюдался у 17 % пациентов при минимальном риске поздних осложнений, тогда как в исследовании С.И. Ткачева и соавт. [21] трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе гипофракционированной СЛТ достигла 89 %. Наши результаты подтверждают высокую эффективность СЛТ, при этом следует отметить, что возникновение рецидива зачастую отмечалось на поздних сроках наблюдения. Таким образом, СЛТ в режиме гипофракционирования обеспечивает высокие показатели длительного периода выживаемости без признаков биохимического рецидива. Важно отметить, что наряду с высокой эффективностью используемый режим проведения СЛТ характеризуется благоприятным профилем безопасности. Острая лучевая токсичность в большинстве случаев не превышала I–II

степени по критериям RTOG. В раннем периоде симптомы со стороны мочеполовой системы I–II степени отмечены в 57 %, со стороны прямой кишки – в 59 % наблюдений. У половины пациентов проявлений поздних лучевых осложнений не возникло, в 14 (33 %) случаях МПЛТ I степени не требовала коррекции, в оставшихся 7 (16,7 %) случаях – корректировалась медикаментозно. Поздние осложнения ЛТ III степени наблюдались у 1 (2,4 %) больного в виде кровотечения, потребовавшего хирургического лечения. Отсутствие частых осложнений III степени и выше подтверждает безопасность гипофракционированного режима СЛТ. Полученные нами данные о безопасности СЛТ в режиме умеренного гипофракционирования дозы соответствуют литературным данным и свидетельствуют об отсутствии увеличения частоты возникновения поздних лучевых осложнений при увеличении ПОД. Так, в крупном исследовании RADICALS-RT отмечено, что тяжелые (III–IV ст.) лучевые повреждения после СЛТ ЛУПЖ встречаются крайне редко как при стандартном (66 Гр), так и при гипофракционном (52,5 Гр) режиме подведения дозы, а различия в частоте легкой и умеренной токсичности минимальны [22]. В упомянутом выше исследовании С.И. Ткачева и соавт. также не выявлено увеличения поздней токсичности при гипофракционировании по сравнению с классическим режимом [21]. Отмеченная нами крайне низкая частота возникновения поздних осложнений (2,4 % III ст.) согласуется с опытом применения современных технологий лучевой терапии (IMRT/IGRT, VMAT), позволяющих снизить нагрузку на прямую кишку [23].

Качество жизни пациентов в нашем исследовании оставалось стабильным: показатель QoL принципиально не изменился, лишь незначительно возросли суммарные баллы по шкалам IPSS и ICIQ-SF. Полученные результаты соответствуют данным проспективных наблюдений, в которых указывается, что СЛТ ЛУПЖ не приводит к выраженному ухудшению функционального статуса мочеполовой системы или прямой кишки. В частности, в исследовании RADICALS-RT авторы не отметили клинически значимого снижения качества жизни через 1 год после СЛТ, как и различий

в безопасности между группами стандартного и гиподифракционированного режима облучения [22]. Таким образом, можно говорить о том что, применение умеренного гиподифракционирования не сопровождается ростом токсичности; его безопасность сопоставима с режимом классического фракционирования дозы, что подтверждено анализом данных литературы [19].

Заключение

Полученные результаты подтверждают, что проведение СЛТ на область ЛУПЖ в режиме умеренного гиподифракционирования дозы с РОД 3 Гр до СОД 57 Гр за 19 фракций является эффективной и безопасной альтернативой традицион-

ному фракционированию дозы при проведении спасительной терапии локального рецидива РПЖ. Результаты ретроспективного анализа указывают на высокие показатели длительной (среднее время наблюдения – 94,6 мес) выживаемости без признаков биохимического рецидива (64,3 %) при СЛТ в режиме умеренного гиподифракционирования дозы. Ранняя токсичность и поздние осложнения лечения преимущественно ограничены I–II степенью, а качество жизни пациентов существенно не ухудшается. Более того, отсутствие острой токсичности III степени и более, а также низкая частота возникновения поздних осложнений III степени (2,4 %) подтверждают целесообразность использования этого режима в широкой клинической практике.

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. Fakhrejahani F, Madan R.A., Dahut W.L. Management Options for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(5): 26. doi: 10.1007/s11864-017-0462-4.
3. Sanda M.G., Cadeddu J.A., Kirkby E., Chen R.C., Crispino T., Fontanarosa J., Freedland S.J., Greene K., Klotz L.H., Makarov D.V., Nelson J.B., Rodrigues G., Sandler H.M., Taplin M.E., Treadwell J.R. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018; 199(3): 683–90. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.095.
4. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*. 2007; 51(5): 1175–84. doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.015.
5. Moris L., Gandaglia G., Vilaseca A., Van den Broeck T., Briers E., De Santis M., Gillessen S., Grivas N., O'Hanlon S., Henry A., Lam T.B., Lardas M., Mason M., Oprea-Lager D., Ploussard G., Rouviere O., Schoots I.G., van der Poel H., Wiegel T., Willemse P.P., Yuan C.Y., Grummet J.P., Tilki D., van den Bergh R.C.N., Cornford P., Mottet N. Evaluation of Oncological Outcomes and Data Quality in Studies Assessing Nerve-sparing Versus Non-Nerve-sparing Radical Prostatectomy in Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2022; 8(3): 690–700. doi: 10.1016/j.euf.2021.05.009.
6. Tilki D., van den Bergh R.C.N., Briers E., van den Broeck T., Brundhorst O., Darragh J., Eberli D., De Meerleer G., De Santis M., Farolfi A., Gandaglia G., Gillessen S., Grivas N., Henry A.M., Lardas M., J.L.H., van Leenders G., Liew M., Linares Espinos E., Oldenburg J., van Oort I.M., Oprea-Lager D.E., Ploussard G., Roberts M.J., Rouviere O., Schoots I.G., Schouten N., Smith E.J., Stranne J., Wiegel T., Willemse P.M., Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2024; 86(2): 164–82. doi: 10.1016/j.eururo.2024.04.010.
7. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., An Y., Bitting R., Chapin B., Cheng H.H., D'Amico A.V., Desai N., Dorff T., Eastham J.A., Farrington T.A., Gao X., Gupta S., Guzzo T., Ippolito J.E., Karnes R.J., Kuettel M.R., Lang J.M., Lotan T., McKay R.R., Morgan T., Pow-Sang J.M., Reiter R., Roach M., Robin T., Rosenfeld S., Shabsigh A., Spratt D., Szmulewitz R., Teply B.A., Tward J., Valicenti R., Wong J.K., Snedeker J., Freedman-Cass D.A. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22(3): 140–50. doi: 10.6004/jncn.2024.0019.
8. Morgan T.M., Boorjian S.A., Buyyounouski M.K., Chapin B.F., Chen D.Y.T., Cheng H.H., Chou R., Jacene H.A., Kamran S.C., Kim S.K., Kirkby E., Luckenbaugh A.N., Nathanson B.J., Nyame Y.A., Posadas E.M., Tran P.T., Chen R.C. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part II: Treatment Delivery for Non-metastatic Biochemical Recurrence After Primary Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2024; 211(4): 518–25. doi: 10.1097/JU.0000000000003891.
9. Corkum M.T., Achard V., Morton G., Zilli T. Ultrahypofractionated Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: How Far Can We Go? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022; 34(5): 340–49. doi: 10.1016/j.clon.2021.12.006.
10. Рак предстательной железы: клинические рекомендации. 2021. [Prostate Cancer: clinical guidelines. 2021. (in Russian)]. [Internet]. [cited 20.06.2025]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
11. López Campos F., Sancho Pardo G., Maldonado Pijoan X., Zilli T., Couñago Lorenzo F., Hervás Morón A. Is hypofractionation acceptable for prostate bed radiotherapy? *Urol Oncol*. 2021; 39(6): 346–50. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.002.
12. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Diminishing Returns From Ultrahypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 107(2): 299–304. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.010.
13. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1): 17–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.
14. Schröder C., Tang H., Windisch P., Zwahlen D.R., Buchali A., Vu E., Bostel T., Sprave T., Zilli T., Murthy V., Förster R. Stereotactic Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer in the Adjuvant or Salvage Setting: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): 696. doi: 10.3390/cancers14030696.
15. Le Guevelou J., Magne N., Counago F., Magsanoc J.M., Vermeille M., De Crevoisier R., Benziane-Ouaritini N., Ost P., Niazi T., Supiot S., Sargos P. Stereotactic body radiation therapy after radical prostatectomy: current status and future directions. *World J Urol*. 2023; 41(11): 3333–44. doi: 10.1007/s00345-023-04605-7.
16. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A., Ten Haken R.K., Constine L.S., Eisbruch A., Bentzen S.M., Nam J., Deasy J.O. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3 Suppl): S10–19. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
17. Michalski J.M., Lawton C., El Naqa I., Ritter M., O'Meara E., Seider M.J., Lee W.R., Rosenthal S.A., Pisansky T., Catton C., Valicenti R.K., Zietman A.L., Bosch W.R., Sandler H., Buyyounouski M.K., Ménard C. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(2): 361–68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.006.
18. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5): 1341–46. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
19. Roukoz C., Lazrek A., Bardoscia L., Rubini G., Liu C.M., Serre A.A., Sardaro A., Rubini D., Houabes S., Laude C., Cozzi S. Evidences on the Use of Hypofractionation in Postoperative/Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer: Systematic Review of the Literature and Recent Developments. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(24): 4227. doi: 10.3390/cancers16244227.
20. Gladwish A., Loblaw A., Cheung P., Morton G., Chung H., Deabreu A., Pang G., Mamedov A. Accelerated hypofractionated postoperative radiotherapy for prostate cancer: a prospective phase I/II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015; 27(3): 145–52. doi: 10.1016/j.clon.2014.12.003.
21. Ткачев С.И., Булычкин П.В., Матвеев В.Б., Назаренко А.В., Панов В.О., Коссов Ф.А., Ахвердиева Г.И. Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология*. 2018; 14(1): 100–106. [Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Matveev V.B., Nazarenko A.V., Panov V.O., Kosssov F.A., Akhverdiev G.I. Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy. *Cancer Urology*. 2018; 14(1): 100–106. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-100-106. EDN: YVFMNI.

22. Petersen P.M., Cook A.D., Sydes M.R., Clarke N., Cross W., Kynaston H., Logue J., Neville P.; Patient Representative; Payne H., Parmar M.K.B., Parulekar W., Persad R., Saad F., Stirling A., Parker C.C., Catton C. Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Analysis of Toxicity by Dose-Fractionation in the RADICALS-RT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023; 117(3): 624–29. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.032.

23. Fersino S., Tebano U., Mazzola R., Giaj-Levra N., Ricchetti F., Di Paola G., Fiorentino A., Sicignano G., Naccarato S., Ruggieri R.,

Cavalleri S., Alongi F. Moderate Hypofractionated Postprostatectomy Volumetric Modulated Arc Therapy With Daily Image Guidance (VMAT-IGRT): A Mono-institutional Report on Feasibility and Acute Toxicity. *Clin Genitourin Cancer.* 2017; 15(4): 667–73. doi: 10.1016/j.clgc.2017.01.025.

Поступила/Received 26.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 14.11.2025

Принята к публикации/Accepted 04.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Никита Олегович, радиотерапевт, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0008-6497-6404.

Новиков Роман Владимирович доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1873-1293.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Самарцева Екатерина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3797-1264. ORCID: 0009-0008-8585-0982.

Ильин Николай Дмитриевич, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6472-0427.

Мережко Юрий Олегович, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1491-2644.

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

Готовчикова Мария Юрьевна, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0006-2104-6114.

Мельник Юлия Сергеевна, медицинский физик отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-3541-2764.

Пономарева Ольга Игоревна, рентгенолог отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8314-3722.

Канаев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1753-7926.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 54995489300. Researcher ID (WOS): K-1954-2017. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кузнецов Никита Олегович: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Новиков Роман Владимирович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Новиков Сергей Николаевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Самарцева Екатерина Евгеньевна: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Ильин Николай Дмитриевич: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Мережко Юрий Олегович: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Антипов Филипп Евгеньевич: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Готовчикова Мария Юрьевна: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Мельник Юлия Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пономарева Ольга Игоревна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Канаев Сергей Васильевич: научное редактирование.

Беляев Алексей 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

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Nikita O. Kuznetsov, MD, Radiotherapist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-6497-6404.

Roman V. Novikov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1873-1293.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Radiotherapy, Head of the Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Ekaterina E. Samartseva, MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-8585-0982.

Nikolay D. Ilin, MD, Radiotherapist, Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6472-0427.

Yuriy O. Merezko, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1491-2644.

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

Maria Yu. Gotovchikova, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0006-2104-6114.

Yulia S. Melnik, Medical Physicist, Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3541-2764.

Olga I. Ponomareva, MD, Radiologist, Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8314-3722.

Sergey V. Kanaev, MD, DSc, Professor, Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1753-7926.

Alexey M. Belyaev, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 54995489300. Researcher ID (WOS): K-1954-2017. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikita O. Kuznetsov: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Roman V. Novikov: development of the concept of scientific work, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Sergey N. Novikov: development of the concept of scientific work, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Ekaterina E. Samartseva: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Nikolay D. Ilin: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Yuriy O. Merezko: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Philipp E. Antipov: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Maria Yu. Gotovchikova: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Yulia S. Melnik: analysis of the scientific paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Olga I. Ponomareva: analysis of the scientific paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Kanaev: scientific editing.

Alexey M. Belyaev: 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.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Анализ клинических проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан с «in-frame» делециями в гене *NF1*. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 40–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-40-47

For citation: Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Karunas A.S., Khunutdinova E.K. Analysis of clinical manifestations of neurofibromatosis type 1 in patients with in-frame mutations in the *NF1* gene from the Republic of Bashkortostan. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 40–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-40-47

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА У БОЛЬНЫХ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН С «IN-FRAME» ДЕЛЕЦИЯМИ В ГЕНЕ *NF1*

Р.Н. Мустафин¹, М.А. Бермишева², А.С. Карунас², Э.К. Хуснутдинова²

¹ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ

«Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук

Россия, 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71

Аннотация

Введение. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, который проявляется множественными неоплазмами (нейрофибромами) и пятнами цвета «кофе с молоком». Характерными для пациентов с НФ1 являются поражение опорно-двигательной системы, интеллектуальная недостаточность и злокачественные новообразования. НФ1 обусловлен герминальными мутациями в гене *NF1*, выявление которых может стать основой для патогенетического лечения опухолевого синдрома. Согласно ряду исследований, для больных НФ1 с «in-frame» делециями, приводящими к выпадению аминокислот, характерны более легкие формы болезни без нейрофибром. **Цель исследования** – идентификация делеций в гене *NF1* без сдвига рамки считывания у пациентов с НФ1 из Республики Башкортостан; характеристика особенностей клинической симптоматики НФ1 у данной группы пациентов. **Материал и методы.** Проведен анализ амбулаторных карт больных НФ1 из Республики Башкортостан, объективное клиническое обследование самих пациентов, секвенирование образцов их ДНК с идентификацией делеций в гене *NF1* без сдвига рамки считывания. Было исследовано 26 пациентов в возрасте от 3 до 69 лет (12 женщин и 14 мужчин). **Результаты.** Ретроспективный анализ амбулаторных карт и исследование самих больных показали, что частота встречаемости НФ1 в республике 1:7403,6 человек. Идентифицированы 2 делеции без сдвига рамки считывания в гене *NF1* у 6 пациентов с НФ1 из 3 неродственных семей: *NF1*:NM_000267.3:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del (у 2 больных одновременно с миссенс-мутацией в том же экзоне: *NF1*:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G); *NF1*:NM_000267.3:exon27:c.3526_3528delAGA:p.Arg1176del. Описаны клинические проявления НФ1 у пациентов с выявленными мутациями и их сравнительная характеристика со всеми больным НФ1 в республике. В общей группе больных НФ1 из РБ более редко обнаруживаются нейрофибромы и злокачественные опухоли, глиомы зрительных нервов, когнитивные нарушения. **Заключение.** У пациентов с НФ1 из Республики Башкортостан с выявленными нами делециями в гене *NF1* без сдвига рамки считывания не обнаружены кисты и опухоли головного мозга, плексиформные нейрофибромы и глиомы. Нами впервые проведен анализ ранее не описанных в научной литературе делеций в гене *NF1* у больных НФ1 без сдвига рамки считывания и выявлены гено-фенотипические корреляции, что согласуется с результатами других научных исследований.

Ключевые слова: ген *NF1*, гено-фенотипические корреляции, мутации, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромы, опухоли, «in-frame» делеции.

ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN PATIENTS WITH IN-FRAME MUTATIONS IN THE *NF1* GENE FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

R.N. Mustafin¹, M.A. Bermisheva², A.S. Karunas², E.K. Khusnutdinova²

¹Bashkir State Medical University
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences
71, Prospekt Oktyabrya, Ufa, 450054, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder that is characterized by multiple light brown patches of skin (café-au-lait spots) and neurofibromas. It can lead to an increased risk of malignant tumors, cognitive impairment, and skeletal abnormalities. NF1 is caused by heterozygous mutations in the *NF1* gene, and identifying the specific mutation can form the basis for pathogenetic treatment of tumor syndrome. Several studies indicate that patients with the NF1 in-frame deletions tend to have a milder form of the disease that is characterized by the absence of neurofibromas. **The purpose of the study** was to identify in-frame deletions in the *NF1* gene in patients from the Republic of Bashkortostan as well as to characterize the clinical symptoms of NF1 in this group of patients. **Material and Methods.** An analysis of outpatient records of NF1 patients from the Republic of Bashkortostan was conducted, along with an objective clinical examination of the patients and DNA sequencing to identify in-frame deletions in the *NF1* gene. Twenty-six patients (12 females and 14 males) aged 3 to 69 years were studied. **Results.** The retrospective analysis of outpatient records and examination of NF1 patients showed the NF1 incidence of 1:7403.6 people. Two in-frame deletions in the *NF1* gene were identified in 6 patients with NF1 from 3 unrelated families: NF1:NM_000267.3:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del; NF1:NM_000267.3:exon27:c.3526_3528delAGA:p.Arg1176del. The clinical manifestations of NF1 in patients with identified mutations and their comparative characteristics with all NF1 patients in the Republic were described. In the general group of NF1 patients from the Republic, a rarer detection of neurofibromas and malignant tumors, optic nerve gliomas, and cognitive impairment was revealed. **Conclusion.** In patients with NF1 from the Republic of Bashkortostan with in-frame deletions in the *NF1* gene, no brain cysts or tumors, plexiform neurofibromas, and optic nerve gliomas were detected. Although the mutations we identified have not previously been described in the scientific literature, our analysis of clinical features is consistent with the findings of other authors regarding the presence of phenotypic correlations with in-frame deletions.

Key words: *NF1* gene, genotype-phenotypic correlations, mutations, neurofibromatosis type 1, neurofibromas, tumors, in-frame deletions.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является тяжелым моногенным заболеванием из группы наследственных опухолевых синдромов и встречается, согласно проведенному метаанализу, с частотой 1 на 3 164 человека, варьируя в разных странах от 1:2132 до 1:4712 [1]. Причиной НФ1 являются герминальные мутации в гене *NF1*. Продукт экспрессии гена *NF1* – ГТФаз-активирующий белок нейрофибромин. Основным функциональным доменом данного белка служит GRD (GAP-related domain), негативно реагирующий на активность протоонкогенов RAS (RAt Sarcoma) [2]. В структуре этого белка идентифицированы также цистеин/серин богатый домен (CSRD) и Sec14 (homology-like, pleckstrin homology-like and syndecan-2 binding domain) домены [3]. Ген *NF1* локализован на 17q11.2 и состоит из 57 экзонов [4]. У большинства больных НФ1 определяют множественные светло-коричневые пятна на коже (CALM – café-au-lait macules), размерами более 5 мм у детей и

более 15 мм у взрослых. Данные пятна являются опухолевыми разрастаниями меланоцитов в коже вследствие «двойного удара» гена *NF1*, согласно теории Кнудсона [5]. Также характерными для НФ1 являются другие опухолевые проявления, к которым относятся узелки Лиша радужной оболочки глаз (гамартомы), нейрофибромы (кожные, подкожные и/или плексиформные) и глиомы зрительных нервов. Кроме того, у пациентов с НФ1 выявляют дисплазию клиновидной кости, псевдоартроз, истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей [6]. При наличии двух и более из вышеперечисленных признаков, в соответствии с критериями Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health – NIH), диагноз нейрофиброматоза 1-го типа устанавливается клинически. При наличии подтвержденного случая НФ1 у кровных родственников достаточно 1 признака болезни [7].

Различается частота клинических проявлений, характерных для НФ1, например, кожные и/или

подкожные нейрофибромы выявляют более чем у 99 % пациентов [7], соответствующие критериям НФ1 светло-коричневые пятна определяются у 96,5 % больных НФ1, веснушчатость подмышечных и паховых областей – у 90 % [8]. Узелки Лиша выявляют у 70 %, а плексиформные нейрофибромы – у 50 % больных НФ1 [7]. Глиомы зрительных нервов идентифицируются главным образом по результатам МРТ у 27 % пациентов. Опухоли головного мозга определяют у 10 %, гидроцефалию – у 7,7 % [9], эпилепсию – у 8,1 % больных НФ1 [10]. Высокоспецифичными для НФ1 являются злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST), идентифицируемые у 13 % пациентов с НФ1, как правило, в результате перерождения уже существующих плексиформных нейрофибром; MPNST отличаются высокой летальностью [11].

Помимо опухолевых проявлений, интеллектуальный дефицит выявляют у 40 % больных НФ1 [12], сколиоз позвоночника различной степени – у 26,6 %, что превышает распространенность данной скелетной аномалии в общей популяции [13], низкий рост – у 24 % [14], псевдоартроз – у 5 % [7], который развивается вследствие образования «фиброзных гамартом» длинных трубчатых костей с потерей гетерозиготности гена *NF1* в данных тканях [15]. Характерная для НФ1 дисплазия крыла клиновидной кости определяется в среднем у 9 %, асимметрия лица – у 10 %, макроцефалия – у 25 % [16], аномалии черепа, приводящие к лицевому дизморфизму, – у 53 % пациентов с НФ1 [17], деформация грудной клетки – у 3,5 % больных НФ1, что значительно выше, чем в общей популяции (0,3 %) [18].

В настоящее время в базе данных ClinVar содержится информация о 14 556 герминальных мутациях в гене *NF1*, среди которых 4 255 патогенные, 967 вероятно патогенные, 5 429 с неопределенным значением, 3 443 вероятно доброкачественные, 278 доброкачественные и 694 конфликтного значения. Среди всех типов мутаций преобладают однонуклеотидные замены ($n=108\ 34$), однако большинство из них относятся к категории с неопределенным значением, вероятно доброкачественных и с конфликтной патогенностью, поскольку на уровне белка проявляются миссенс-мутации. В то же время выявлено 2 453 делеции, большинство из которых – патогенные.

Хотя в большинстве научных публикаций не было описано взаимосвязи специфических мутаций в гене *NF1* с особенностями клинических проявлений НФ1 [2–4, 6], есть отдельные данные, утверждающие обратное. Так, трехнуклеотидная делеция без сдвига рамки считывания *NF1:exon22:c.2970-2972del(p.Met990del)* приводит к развитию НФ1 с более легким течением, без видимых нейрофибром (кожных или плексиформных) [19]. Данная мутация позднее была иденти-

фицирована в другом исследовании у больной НФ1 также с легким течением, без развития кожных и плексиформных нейрофибром, что позволяет предположить наличие гено-фенотипических корреляций [20].

Цель исследования – идентификация делеций в гене *NF1* без сдвига рамки считывания у пациентов с НФ1 из Республики Башкортостан; характеристика особенностей клинической симптоматики НФ1 у данной группы пациентов.

Материал и методы

Для описания клинико-эпидемиологических особенностей НФ1 в регионе проведен анализ амбулаторных карт больных НФ1 из Республики Башкортостан, состоящих на учете у врача-генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» с установленным диагнозом НФ1. Проанализировано 546 амбулаторных карт с использованием клинико-генеалогического метода для определения доли спорадических случаев наследования болезни от отца и от матери в семьях с НФ1. Также проведено объективное обследование 125 пациентов.

Для выявления внутригенных делеций без сдвига рамки считывания были взяты образцы крови у 26 пациентов, выделена ДНК и проведено секвенирование гена *NF1* на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3500 («Applied Biosystems») по протоколу «Amersham Pharmacia Biotech» DY-Enamic™ ET Terminator Cycle Sequencing Kit.

Для статистической обработки данных проведен анализ четырехпольных таблиц сопряженности на сайте <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. Проведено сравнение особенностей клинических проявлений НФ1 у больных с выявленными «in-frame» делециями с общей группой больных НФ1 из Республики Башкортостан. У пациентов было взято добровольное информированное согласие на обследование в соответствии с протоколом. Описание и представление результатов статистического анализа соответствуют Руководству «Статистический анализ и методы» [21]. В соответствии с данным Руководством в статье использовались «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Использовались уровень значимости p и критерий χ^2 , указана цель анализа, приведена описательная статистика для каждого из анализируемых признаков, пороговая величина α -ошибки уровня значимости $p = 0,001$.

Результаты

В Республике Башкортостан зарегистрировано 546 больных НФ1 из 434 семей, что с учетом населения республики на 1 января 2025 г. (4 042 377 человек) составляет 1:7403,6. Выявлено 300 (55 %) спорадических случаев и 246 (45 %) наследованных

от одного из родителей (установлено путем анализа амбулаторных карт и составления родословных). Распределение пациентов по этническому составу соответствует особенностям региона, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:1 (52 % женщин и 48 % мужчин). Пигментные пятна определены у всех больных НФ1, у 325 пациентов (59,5 %) были обнаружены кожные или подкожные нейрофибромы, у 34 (6 %) – плексиформные нейрофибромы, у 80 (15 %) – когнитивные нарушения, MPNST описаны у 2 (0,37 %) больных НФ1.

У части пациентов определено поражение головного мозга, вызывающее у 20 (3,7 %) больных эпилепсию, у 23 (4 %) – гидроцефалию, у 28 (5 %) – кисту головного мозга, у 22 (4 %) – опухоли головного мозга, у 35 (6,4 %) – глиомы зрительных нервов. Сколиоз определен у 97 (18 %), низкий рост – у 75 (14 %), деформация грудной клетки – у 31 (5,7 %), псевдоартроз костей голени – у 15 (3 %), дизморфизм лица – у 49 (9 %) пациентов.

В результате секвенирования 57 экзонов гена *NF1* у больных НФ1 из Республики Башкортостан выявлены следующие «in-frame» делеции. Был проведен поиск патогенных вариантов – мутаций в экзонах гена *NF1*. В результате этого найдены описанные изменения в гене *NF1*, являющиеся причинами НФ1. Полученные данные не исключают наличия однонуклеотидных замен в интронах, которые не являются патогенными, поэтому не учитывались в качестве вероятных причин заболевания.

Гексануклеотидная делеция *NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del* одновременно с наличием миссенс-мутации в том же экзоне: *NF1:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G* определена у женщины в возрасте 34 лет. Ранее в мировой научной литературе обе данные мутации у больных НФ1 не были описаны, отсутствуют они и в базе данных ClinVar. Несмотря на одновременное обнаружение двух мутаций в гене *NF1*, у данной пациентки не выявлены видимые нейрофибромы и множественные светло-коричневые пятна на коже. У ее матери, 57 лет, со спорадическим случаем НФ1 (то есть вновь возникшим НФ1 в результате мутации в половой клетке одного из родителей), с теми же мутациями, определены CALM, дизморфизм лица, аномалия Кимерли, дисплазия соединительной ткани с нестабильностью шейных позвонков, множественными подкожными нейрофибромами, которые стали появляться в 23 года после родов. Данная находка обнаружена впервые, и сведения о частоте ее встречаемости, согласно мировым базам данных, отсутствуют.

Трехнуклеотидная делеция *NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del* определена в двух неродственных семьях у 4 больных. В первой семье у мужчины, 63 лет (спорадический НФ1), определены множественные CALM и подкожные нейрофибромы. У его сына, 31 года, выявлены CALM, врожденная гидроцефалия, эпилепсия, без видимых нейрофибром (кожных или подкожных).

Таблица 1/Table 1

Характеристика клинических проявлений НФ1 у больных из Республики Башкортостан с выявленными «in-frame» мутациями

Characteristics of clinical manifestations of NF1 in patients from the Republic of Bashkortostan with identified in-frame mutations

Пол (возраст) пациента/ наследование/ Patient's gender (age)/inheritance	Клинические проявления/Clinical manifestations	Название выявленной мутации/ Name of the identified mutation
Жен (34)/от матери/ Female (34)/from mother	CALM, низкий рост, деформация грудной клетки, когнитивные нарушения/ CALM, short stature, chest wall deformity, cognitive impairment	NF1:exon21:c.2674_2679del: p.S892_K893del + NF1:NM_000267.3:exon21:c. A2687G:p.D896G
Жен (57)/ спорадический/ Female (57)/sporadic	CALM, множественные нейрофибромы, дизморфизм лица, дисплазия соединительной ткани, аномалия Кимерли/ CALM, multiple neurofibromas, facial dysmorphism, con- nective tissue dysplasia, Kimerle anomaly	
Муж (63)/ спорадический/ Male (63)/sporadic	CALM, множественные нейрофибромы/ CALM, multiple neurofibromas	
Муж (31)/от отца/ Male (31)/from father	CALM, врожденная гидроцефалия, эпилепсия/ CALM, congenital hydrocephalus, epilepsy	NF1:exon27:c.3526_3528del: p.Arg1176del
Жен (69)/от матери/ Female (69)/from mother	CALM, множественные нейрофибромы/ CALM, multiple neurofibromas	
Муж (40)/от матери/ Male (40)/from mother	CALM, множественные нейрофибромы, гидроцефалия, когнитивные нарушения, дизморфизм лица/ CALM, multiple neurofibromas, hydrocephalus, cognitive impairment, facial dysmorphism	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Мутация NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del идентифицирована в другой неродственной семье у женщины, 69 лет (наследование НФ1 от матери), с множественными светло-коричневыми пятнами на коже и множественными кожными и подкожными нейрофибромами. У ее сына, 40 лет, с наследова-

нием НФ1 от матери с CALM – множественные кожные и подкожные нейрофибромы, гидроцефалия, умеренное снижение интеллекта, дизморфизм лица, косоглазие. В табл. 1 обобщены данные о клинических признаках НФ1 у больных с делециями в гене *NF1* без сдвига рамки считывания.

Таблица 2/Table 2

Клинические особенности нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан в сравнении с мировыми данными

Clinical features of neurofibromatosis type 1 in patients from the Republic of Bashkortostan in comparison with global data

Клинические проявления/ Clinical manifestations	Частота у больных НФ1 из РБ (n=546)/ Frequency in patients with NF1 from the Republic of Bashkortostan (n=546)	Частота у больных НФ1 в мире [1] (n=2 594 817)/ Prevalence rate in patients with NF1 worldwide [1] (n=2 594 817)	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1/ χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
Нейрофибромы/Neurofibromas	325 (59,5 %)	2 568 869 (99 %) [7]	$\chi^2=46,664$; p<0,001
Плексиформные нейрофибромы/ Plexiform neurofibromas	34 (6 %)	1 297 408 (50 %) [7]	$\chi^2=48,016$; p<0,001
MPNST	2 (0,37 %)	337 326 (13 %) [11]	$\chi^2=11,060$; p<0,001
Глиомы зрительных нервов/Optic nerve gliomas	35 (6,4 %)	700 601 (27 %) [9]	$\chi^2=16,004$; p<0,001
Опухоли головного мозга/Brain tumors	22 (4 %)	259 481 (10 %) [9]	$\chi^2=2,765$; p=0,097
Киста головного мозга/Brain cyst	28 (5 %)	–	$\chi^2=5,128$; p=0,024
Эпилепсия/Epilepsy	20 (3,7 %)	210 180 (8,1 %) [10]	$\chi^2=1,418$; p=0,234
Гидроцефалия/Hydrocephalus	22 (4 %)	199 801 (7,7 %) [9]	$\chi^2=1,418$; p=0,234
Когнитивные нарушения/ Cognitive impairment	80 (15 %)	1 037 926 (40 %) [12]	$\chi^2=15,674$; p<0,001
Деформация грудной клетки/ Chest deformity	31 (5,7 %)	96 008 (3,7 %) [18]	$\chi^2=0,116$; p=0,734
Сколиоз/Scoliosis	97 (17,4 %)	690 221 (26,6 %) [13]	$\chi^2=2,914$; p=0,088
Низкий рост/Short stature	75 (13,8 %)	622 756 (24 %) [14]	$\chi^2=3,25$; p=0,072
Псевдоартроз/Pseudoarthrosis	15 (3 %)	129 741 (5 %) [7]	$\chi^2=0,521$; p=0,471
Дизморфизм лица/Facial dysmorphism	49 (9 %)	1 375 253 (53 %) [17]	$\chi^2=39,841$; p<0,001
Макроцефалия/Macrocephaly	28 (5 %)	648 704 (25 %) [16]	$\chi^2=15,686$; p<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Сравнительная характеристика проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных с «in frame» делециями с общей группой всех больных из РБ

Comparative characteristics of the manifestations of neurofibromatosis type 1 in patients with in-frame deletions with the general group of all patients from the Republic of Bashkortostan

Клинические проявления/ Clinical manifestations	Частота у больных с «in frame» делециями из РБ (n=6)/ Frequency in patients with in-frame deletions from Republic of Bashkortostan (n=6)	Частота у больных из РБ (n=546)/ Frequency in patients from the Republic of Bashkortostan (n=546)	Критерий χ^2 с поправкой Йейтса; значение p при степени свободы 1/ χ^2 test with Yates' correction; p-value at 1 degree of freedom
Нейрофибромы/Neurofibromas	4 (67 %)	325 (59,5 %)	$\chi^2=0,004$; p=0,950
Гидроцефалия/Hydrocephalus	2 (33 %)	23 (4 %)	$\chi^2=5,879$; p=0,016
Эпилепсия/Epilepsy	1 (17 %)	20 (3,7 %)	$\chi^2=0,340$; p=0,560
Дизморфизм лица/Facial dysmorphism	2 (33 %)	75 (14 %)	$\chi^2=0,617$; p=0,433
Деформация грудной клетки/Chest deformity	2 (33 %)	31 (5,7 %)	$\chi^2=3,905$; p=0,049
Когнитивные нарушения/Cognitive impairment	2 (33 %)	80 (15 %)	$\chi^2=0,494$; p=0,483

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Обсуждение

Характеристика особенностей НФ1 у больных из РБ свидетельствует о том, что по сравнению с мировыми данными в нашей республике значимо реже определяются нейрофибромы (кожные и подкожные), MPNST, глиомы зрительных нервов, интеллектуальный дефицит (табл. 2). Кроме того, нами идентифицированы кисты головного мозга у 5 % пациентов из РБ – в проанализированной литературе отсутствуют данные о частоте их встречаемости при НФ1. Другие характерные для НФ1 проявления у больных из РБ – без значимых отличий от мировых данных [7, 9–14, 16–18].

Далее был проведен сравнительный анализ клинических проявлений НФ1 у больных в зависимости от наличия/отсутствия «in-frame» мутаций. Установлено, что у пациентов с «in-frame» мутациями не обнаружено плексиформных нейрофибром, глиом зрительных нервов, опухолей и кист головного мозга и сколиоза, по сравнению с общей группой больных НФ1 из РБ. Частота эпилепсии, дизморфизма лица, гидроцефалии и когнитивных нарушений в зависимости от наличия/отсутствия «in-frame» мутаций достоверно не отличалась (табл. 3). Для всех больных из РБ (n=546) генетический анализ не проводился, но диагноз НФ1 у всех больных был установлен (путем анализа амбулаторных карт) в соответствии с принятым NIN критерием постановки диагноза. Наиболее характерной для больных НФ1 из РБ с мутацией NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del оказалась гидроцефалия (у двух неродственных пациентов с НФ1).

Нами впервые обнаружены мутации NF1: c.2674_2679del:p.S892_K893del и NF1: c.3526_3528del:p.Arg1176del, которые не были ранее идентифицированы, что актуализирует данную работу. Обнаруженные гено-фенотипические корреляции больных НФ1 из РБ с этими мутациями свидетельствуют о влиянии делеции одной аминокислоты в гене на развитие более мягких клинических проявлений болезни, что было отражено в предшествующих публикациях в отношении других мутаций в гене *NF1*. Так, в исследовании из Великобритании у пациентов с «in-frame» делецией p.Met992del также описаны гено-фенотипические корреляции в виде стертого течения НФ1 с отсут-

ствием нейрофибром (кожных или плексиформных [19]); единичные случаи когнитивного дефицита, деформация грудной клетки, низкий рост, сколиоз и макроцефалия отмечены у пациентов из США [22]. При исследовании пациентов с НФ1 из Турции с мутацией c.2970_2972delAAT:p.Met992del также определена стертая клиническая картина только с CALM, без нейрофибром [23]. Полученные данные о сходных клинических проявлениях НФ1 у пациентов из разных стран с мутацией в гене *NF1* c.2970_2972delAAT:p.Met992del позволяют говорить о гено-фенотипических корреляциях при «in frame» мутациях. Нами впервые получены данные, расширяющие возможности диагностики НФ1, т.к. в других исследованиях не обнаружено мутаций, идентифицированных нами. Определение молекулярных механизмов развития НФ1 является основой для назначения патогенетической терапии при данном заболевании [24].

Заключение

Частота НФ1 в РБ составила 1:7403,6, что более чем в 2 раза реже среднемировых статистических данных. Кроме того, анализ симптомов, характерных для НФ1, показал, что нейрофибромы (кожные, подкожные и плексиформные), злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, глиомы зрительных нервов и интеллектуальный дефицит были обнаружены у пациентов из РБ достоверно реже по сравнению с результатами анализа НФ1 в других странах. Выявлено развитие кист головного мозга у 5 % больных НФ1 из РБ. Секвенирование образцов ДНК пациентов позволило впервые выявить 2 «in-frame» мутации: NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del и NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del. Впервые описано два случая наличия одновременно миссенс-мутации NF1:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G с «in-frame» делецией в том же экзоне (NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del). Обнаруженные нами данные соответствуют результатам исследований НФ1 других авторов о гено-фенотипических корреляциях «in-frame» делеций в гене *NF1*. Полученные данные могут свидетельствовать о роли типа мутации в патогенезе НФ1 и использоваться для разработки методов его лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee T.J., Chopra M., Kim R.H., Parkin P.C., Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18(1): 292. doi: 10.1186/s13023-023-02911-2.
2. Thomas S.L., Deadwyler G.D., Tang J., Stubbs Jr E.B., Muir D., Hiatt K.K., Clapp D.W., Vries G.H. Reconstitution of the NF1 GAP-related domain in NF1-deficient human Schwann cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 348 (3): 971–80. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.159.
3. Bergoug M., Doudeau M., Godin F., Mosrin C., Vallée B., Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020; 9(11): 2365. doi: 10.3390/cells9112365.
4. 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.

5. De Schepper S., Maertens O., Callens T., Naeyaert J.M., Lambert J., Messiaen L. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(4): 1050–53. doi: 10.1038/sj.jid.5701095.
6. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17004. doi:10.1038/nrdp.2017.4.
7. Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am.* 2019; 103(6): 1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
8. Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C., Roberti V., Laghi A., Moramarco A., Giustini S. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020; 171(5): 371–77. doi: 10.7417/CT.2020.2242.
9. Glombova M., Petrak B., Lisy J., Zamecnik J., Sumerauer D., Liby P. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in

children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev.* 2019; 41(8): 678–90. doi: 10.1016/j.braindev.2019.04.003.

10. Wu F., Ji X., Shen M., Cheng P., Gao Y., Liu W., Chen J., Feng S., Wu H., Di F., Li Y., Wang J., Zhang X., Chen Q. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2024; 208: 107476. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107476.

11. 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.

12. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C., Moffit A., Brennan L., Kohler C.G., Roalf D.R., Moberg P.J. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet. A.* 2022; 188(8): 2277–92. doi: 10.1002/ajmg.a.62773.

13. Wang D., Zhang B.H., Wen X., Chen K.H., Xiao H.T., Xu X.W., Li Q.F. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systemic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2024; 33(7): 2646–65. doi: 10.1007/s00586-024-08196-w.

14. Virdis R., Street M.E., Bandello M.A., Tripodi C., Donadio A., Villani A.R., Cagozzi L., Garavelli L., Bernasconi S. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16(s2): 289–92.

15. Stevenson D.A., Little D., Armstrong L., Crawford A.H., Eastwood D., Friedman J.M., Gregg T., Gutierrez G., Hunter-Schaele K., Kendler D.L., Kolanczyk M., Monsell F., Oetgen M., Richards B.S., Schindeler A., Schorry E.K., Wilkes D., Viskochil D.H., Yang F.C., Eleftheriou F. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *J Pediatr Orthop.* 2013; 33(3): 269–75. doi: 10.1097/BPO.0b013e31828121b8.

16. Chauvel-Picard J., Lion-Francois L., Beuriat P.A., Paulus C., Szathmari A., Mottolese C., Gleizal A., Di Rocco F. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36(10): 2391–99.

17. Luna E., Janini M., Lima F., Pontes R.R.A., Guedes F.R., Geller M., Silva L.E., Motta A.T., Cunha K.S. Craniomaxillofacial morphology alterations in children, adolescents and adults with neurofibromatosis 1: A cone beam computed tomography analysis of a Brazilian sample. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018; 23(2): 168–79. doi: 10.4317/medoral.22155.

18. Francis L., Subramanyam R., Mahmoud M. Severe spinal and chest deformity secondary to neurofibromatosis. *Can J Anaesth.* 2016; 63(4): 488–89. doi: 10.1007/s12630-015-0543-4.

19. Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M., Thomas N., Chuzhanova N., Giovannini S., Evans D.G., Howard E., Kerr B., Griffiths S., Consoli C., Side L., Adams D., Pierpont M., Hachen R., Barnicoat A., Li H., Wallace P., van Biervliet J.P., Stevenson D., Viskochil D., Baralle D., Haan E., Riccardi V., Turnpenny P., Lazaro C., Messiaen L. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(1): 140–51. doi: 10.1086/510781.

20. Quintans B., Pardo J., Campos B., Barros F., Volpini V., Carracedo A., Sobrido M.J. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol.* 2011; 3(1): 86–90. doi: 10.1159/000327557.

21. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (CAMIPI)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1: 11–16. [Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. Medical technologies. Assessment and choice. 2014; 1: 11–16. (in Russian)]. EDN: TIXQTT.

22. Koczkowska M., Chen Y., Callens T., et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet.* 2018; 102(1): 69–87. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.

23. Gunes N., Yeşil G., Geyik F., Kasap B., Celkan T., Kebudi R., Tüysüz B. Neurofibromatosis type 1: Expanded variant spectrum with multiplex ligation-dependent probe amplification and genotype-phenotype correlation in 138 Turkish patients. *Ann Hum Genet.* 2021; 85(5): 155–65. doi: 10.1111/ahg.12422.

24. 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: WTIXDC.

Поступила/Received 13.12.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 18.11.2025

Принята к публикации/Accepted 01.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мустафин Рустам Наилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБУ 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.

Бермишева Марина Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 6220-2619. ORCID: 0000-0002-0584-3969.

Карунас Александра Станиславовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4882-6737. ORCID: 0000-0002-2570-0789.

Хуснутдинова Эльза Камильевна, доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАО, академик АНРБ, главный научный сотрудник лаборатории, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 7408-9797. Researcher ID (WOS): A-4810-2013. Author ID (Scopus): 35381528600. ORCID: 0000-0003-2987-3334.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной статьи, разработка дизайна исследования, статистическая обработка, сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бермишева Марина Алексеевна: разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Карунас Александра Станиславовна: обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хуснутдинова Эльза Камильевна: общее руководство проектом, разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

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.

Marina A. Bermisheva, PhD, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-0584-3969.

Alexandra S. Karunas, DSc, Chief Researcher, Laboratory, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-2570-0789.

Elza K. Khusnutdinova, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Chief Researcher, Laboratory, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): A-4810-2013. Author ID (Scopus): 35381528600. ORCID: 0000-0003-2987-3334.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rustam N. Mustafin: study concept and design, statistical data processing, drafting of the manuscript, collection of research material, data collection, selection and analysis of literary sources, literature review, processing of research results, writing of the manuscript, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Marina A. Bermisheva: development of research design, processing of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexandra S. Karunas: processing of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Elza K. Khusnutdinova: general management of the project, development of research design, processing of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-48-58
УДК: 618.19-006.6-08:615.28:577.218



Для цитирования: Шагабудинова А.К., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В. Экспрессия генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 48–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-48-58
For citation: Shagabudinova A.K., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Garbukov E.Yu., Litviakov N.V. Expression of excision repair genes in breast tumors during neoadjuvant chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 48–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-48-58

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.К. Шагабудинова, М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов,
Е.Ю. Гарбуков, Н.В. Литвяков

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

Аннотация

Основные противоопухолевые препараты (в частности, антрациклины и таксаны), применяемые при неоадъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ), способны приводить к возникновению повреждений ДНК опухолевых клеток. В свою очередь, активация систем эксцизионной репарации в этих клетках может снижать эффективность лечения, способствуя восстановлению повреждений и развитию резистентности. В этой связи изучение уровня экспрессии генов эксцизионной репарации является перспективным направлением для выявления потенциальных предиктивных маркеров эффективности лечения и потенциальных прогностических маркеров гематогенного метастазирования. **Цель исследования** – оценка уровня экспрессии генов эксцизионной репарации (ГЭР) в опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа в процессе лечения при применении стандартных схем неоадъювантной химиотерапии. **Материал и методы.** Использованы парные образцы биопсийного материала до лечения и опухолевой ткани после неоадъювантной химиотерапии (НХТ) для каждой пациентки. Экспрессионный ландшафт опухоли оценивался при помощи полнотранскриптомного микроматричного анализа с использованием микрочипов Clarion™ S Assay, human (Affymetrix, USA). **Результаты.** При оценке изменения уровня экспрессии ГЭР в опухоли молочной железы до лечения антрациклин-содержащими схемами в зависимости от ответа на НХТ наблюдалось значимое изменение уровня экспрессии 3 генов (*DDB1*, *FAN1*, *GTF2H3*); до лечения таксан-содержащими схемами – 5 генов (*CDK2AP2*, *MMS19*, *DDB1*, *CCNL2*; *TDG*). При оценке изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения антрациклин-содержащими схемами НХТ в зависимости от статуса гематогенного метастазирования наблюдалось значимое изменение уровня экспрессии 5 генов (*RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB*, *RPA4*); после лечения таксан-содержащими схемами – 7 генов (*PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2*, *MNAT1*). Анализ БМВ пациенток позволил выявить значимые изменения уровня экспрессии генов *NTHL1*, *XAB2* и *DUT* в опухоли при применении таксан-содержащих схем НХТ. **Заключение.** Идентифицированы потенциальные экспрессионные маркеры прогнозирования гематогенного метастазирования опухоли молочной железы HER2-негативного подтипа при назначении таксан-содержащих схем НХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, полнотранскриптомный анализ, экспрессионный профиль опухоли, гематогенное метастазирование, прогноз.

EXPRESSION OF EXCISION REPAIR GENES IN BREAST TUMORS DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

A.K. Shagabudinova, M.K. Ibragimova, M.M. Tsyganov,
E.Yu. Garbukov, N.V. Litviakov

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

Abstract

The main anticancer drugs (particularly anthracyclines and taxanes) widely used in neoadjuvant breast cancer therapy can cause DNA damage in tumor cells. Activation of excision repair systems in these cells can reduce treatment effectiveness, promoting damage repair and the development of resistance. Therefore, studying the expression level of excision repair genes is a promising approach for identifying potential predictive markers of treatment efficacy and potential prognostic markers of hematogenous metastasis. **This study assessed** changes in the expression level of excision repair genes in luminal B HER2-subtype breast tumors during treatment with standard neoadjuvant chemotherapy regimens. **Material and Methods.** Paired biopsy samples (pre-treatment and post-NAC tumor tissue) from each patient were used. The tumor expression landscape was assessed using full-transcriptome microarray analysis with Clariom™ S Assay, human microarrays (Affymetrix, USA). **Results.** A study assessing the excision repair gene expression in breast tumors before therapy with anthracycline-containing regimens found that the expression levels of 3 genes (*DDB1*, *FAN1*, *GTF2H3*) changed significantly depending on how the patients responded to neoadjuvant chemotherapy. Before treatment with taxane-containing regimens, 5 genes *CDK2AP2*, *MMS19*, *DDB1*, *CCNL2*, *TDG* showed significant changes. The assessment of the excision repair gene expression in breast tumors after therapy with anthracycline-containing regimens found that the expression levels of 5 genes (*RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB*, *RPA4*) changed significantly depending on hematogenous metastasis status. After therapy with taxane-containing regimens, 7 genes (*PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2*, *MNAT1*) showed significant changes. Analysis of metastasis-free survival of patients revealed statistically significant changes in the expression levels of *NTHL1*, *XAB2* and *DUT* genes in the tumor after taxane-containing treatment. **Conclusion.** Potential gene expression markers for predicting hematogenous metastasis of HER2-negative breast tumors treated with taxane-containing NAC regimens were identified.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, full transcriptome analysis, tumor expression profile, hematogenous metastasis, prognosis.

Введение

Лечение рака молочной железы (PMЖ) требует комплексного подхода и в большинстве случаев включает системную неoadъювантную химиотерапию (НХТ) [1]. Основной целью НХТ является достижение полного патоморфологического ответа (pCR) опухоли, однако вероятность такого исхода зависит от молекулярного подтипа первичной опухоли и наблюдается в 1–45 % случаев. Наибольшая частота pCR наблюдается при HER2-позитивном PMЖ, тогда как при люминальном А подтипе данный показатель минимален [2]. Для HER2-негативного (HER2-) PMЖ вероятность pCR остается относительно низкой, а наличие остаточного заболевания затрудняет прогнозирование исхода заболевания, в отличие от других молекулярных подтипов [3].

В свою очередь, ДНК, как основной носитель генетической информации, играет ключевую роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности клеток, что напрямую зависит от сохранения ее структурной целостности. Однако ДНК постоянно подвергается повреждениям, вызванным как внешними (включая химиотерапию), так и внутренними факторами (репликативный стресс и др.)

[4]. Для устранения таких повреждений в клетках существуют специализированные механизмы, направленные на их обнаружение и восстановление. Одним из таких механизмов является процесс эксцизионной репарации, который заключается в выявлении и удалении поврежденных участков ДНК, что способствует поддержанию ее стабильности и функциональной целостности [5].

При этом для опухолевой ткани все не так однозначно. Активация механизмов эксцизионной репарации в опухолевых клетках может оказывать негативное влияние на эффективность терапии, способствуя восстановлению повреждений ДНК, вызванных химиотерапевтическими агентами или радиационным воздействием [6]. Это приводит к повышению устойчивости опухоли к лечению и снижению вероятности достижения pCR. Таким образом, активация системы эксцизионной репарации в опухолевой ткани ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и может рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность противоопухолевой терапии.

В связи с этим для HER2-негативного PMЖ, лишенного применения таргетной анти-HER2-

терапии, проблема лекарственной устойчивости стоит особенно остро. Поэтому крайне важен поиск прогностических маркеров полной или частичной регрессии опухоли, что позволит оптимизировать выбор неoadъювантного лечения для каждой пациентки [7]. В последние годы активно разрабатываются подходы к повышению эффективности терапии HER2-негативного РМЖ за счет комбинирования стандартной НХТ с новыми препаратами. Например, показано, что добавление ингибитора PARP (олапариба) к НХТ продемонстрировало повышение частоты pCR у данной категории пациенток [8]. При этом даже интенсивные режимы лечения не гарантируют развития полной регрессии опухоли [8], поэтому для точного прогнозирования и подбора оптимального режима НХТ необходимы надежные молекулярно-биологические маркеры чувствительности опухоли.

В настоящее время одним из перспективных направлений в поиске таких маркеров является оценка экспрессии генов, связанных с репарацией ДНК в опухоли [9]. Экспрессия этих генов имеет важное прогностическое значение, поскольку отражает способность опухолевых клеток устранять повреждения ДНК, вызванные лечением. Например, повышенная экспрессия гена *ERCC1* (компонента системы эксцизионной репарации) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и сниженной эффективностью химиотерапии при РМЖ [10]. Таким образом, уровень экспрессии данных генов может служить ключевым показателем эффективности проводимой терапии.

Цель исследования – оценка уровня экспрессии генов эксцизионной репарации (ГЭР) в опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа в процессе лечения при применении стандартных схем неoadъювантной химиотерапии.

Материал и методы.

В ретроспективное исследование включены 42 больные (табл. 1) с морфологически верифицированным раком молочной железы T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB стадии) люминального В HER2-негативного подтипа, в возрасте 24–68 лет (средний возраст $47,1 \pm 0,3$ года). Люминальный В

HER2-негативный подтип определялся как ER +, PR + или -, Ki67 > 30 %.

В соответствии с «Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania» в неoadъювантном режиме пациентки получали 4–8 курсов химиотерапии по схемам FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан), AC (доксорубин, циклофосфан), CAH (циклофосфан, доксорубин, капецитабин), АСТ (доксорубин, циклофосфан, таксотер), АТ (доксорубин, таксотер) и монотерапию таксотером. Эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась по критериям ВОЗ и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) с помощью УЗИ и/или маммографии, которые проводились до лечения, после 2 курсов НХТ и перед операцией. Регистрировались полная регрессия, частичная регрессия (уменьшение объема опухоли более чем на 50 %), стабилизация (снижение объема менее чем на 50 % или увеличение не более чем на 25 %) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25 %).

В зависимости от применяемых схем неoadъювантной химиотерапии все пациентки разделены на 2 группы. В состав 1-й группы (n=29) вошли пациентки, получившие НХТ по схемам CAH (циклофосфан, доксорубин, капецитабин), АСТ (доксорубин, циклофосфан, таксотер) и FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан). Пациенткам 2-й группы (n=13) назначено предоперационное химиотерапевтическое лечение по схеме АТ (доксорубин, таксотер), а также таксотером в монорежиме.

Тестирование экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2neu выполнено в соответствии с обновленными рекомендациями по клинической практике [11, 12]: люминальным В HER2-негативным подтипом считался ER+, PR+, HER2-, Ki67 > 20 %. В соответствии с дизайном исследования (рис. 1) в качестве исследуемого материала использованы парные биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ, и операционный материал (~60–70 мм³) после НХТ. Образцы опухоли помещали в раствор RNeasy lysis buffer (Qiagen, USA) и сохраняли при температуре -80 °C (после 24-часовой инкубации при +4 °C) для дальнейшего выделения РНК.

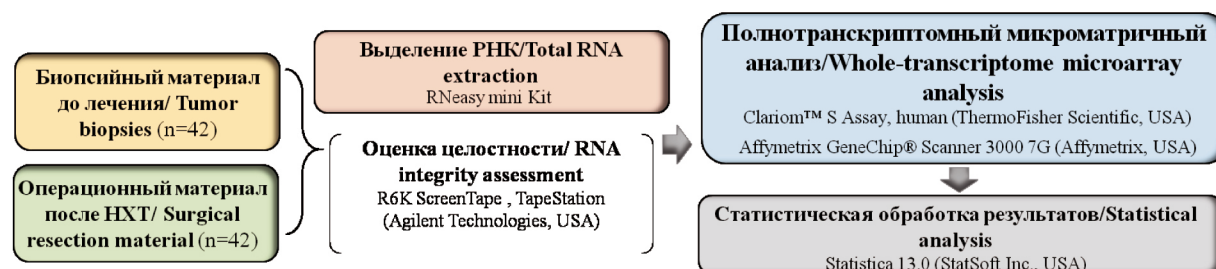


Рис. 1. Дизайн исследования. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Study design. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические параметры больных РМЖ, включенных в исследование
Clinical and morphological parameters of breast cancer patients included in the study

Клинико-морфологический параметр/Clinical and morphological parameter		Число больных/ Number of patients
Возраст (лет)/Age (years)	≤45	16 (38,1 %)
	>45	26 (61,9 %)
Менструальный статус/ Menstrual status	Пременопауза/Premenopause	29 (69,0 %)
	Постменопауза/Postmenopause	13 (31,0 %)
Гистологический тип/ Histological type	Инвазивный протоковый рак/Invasive ductal carcinoma	31 (73,8 %)
	Инвазивный дольковый рак/Invasive lobular carcinoma	4 (9,5 %)
	Другие типы/Other types	7 (16,7 %)
Размер опухоли/ Tumor size	T1	3 (7,15 %)
	T2	35 (83,3 %)
	T3	1 (2,4 %)
	T4	3 (7,15 %)
Лимфогенное метастазирование/ Lymphatic metastasis	N0	15 (35,71 %)
	N1	19 (45,24 %)
	N2	3 (7,15 %)
	N3	5 (11,9 %)
Гистологическая форма/ Histological form	Уницентрическая/Unicentric	27 (64,3 %)
	Мультицентрическая/Multicentric	15 (35,7 %)
	CAX	11 (26,2 %)
Схема НХТ/NAC scheme	FAC/AC	16 (38,1 %)
	Таксотер/Taxotere	10 (23,8 %)
	AT/ACT	5 (11,9 %)
Непосредственная эффективность НХТ/ Response to NAC	Прогрессирование/Progression	1 (2,4 %)
	Стабилизация/Stabilization	13 (30,9 %)
	Частичная регрессия/Partial regression	27 (64,3 %)
	Полная регрессия/Complete regression	1 (2,4 %)
Среднее время наблюдения за пациентками, мес/ Average observation time for patients, month (M ± SE)		63,4 ± 1,2 (min-max: 5–148)
Частота метастазирования/Metastasis rate		18 (31,7 %)
Частота рецидивирования/Recurrence rate		3 (7,15 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

РНК из опухолевой ткани выделяли из 42 парных образцов опухоли до лечения и после НХТ с использованием набора реагентов RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany, #74134). Целостность РНК оценивалась с использованием капиллярного электрофореза (TapeStation (Agilent Technologies, USA), набор R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA #5067–5367)).

Изучались гены эксцизионной репарации нуклеотидов и оснований:

– NER: гены комплекса Cul4-DDB (*RBX1*, *DDB1*, *DDB2*, *CUL4A*, *CUL4B*), гены XPC-комплекса (*XPC*, *RAD23A*, *RAD23B*, *CETN2*); семейство кросс-комплементирующих генов эксцизионной репарации *ERCC* (*ERCC1-ERCC8*); гены общего транскрипционного фактора ПН (*GTF2H1-GTF2H5*), *CDK7*, *MNAT1*, *CCNH*, *XPA*; семейство генов репликационного протеина А (*RPA1*, *RPA2*, *RPA3*); гены, кодирующие каталитическую и вспомогательные субъединицы ДНК-полимеразы эпсилон (*POLE*, *POLE2*, *POLE3*, *POLE4*), а также

ДНК-полимеразы дельта (*POLD1*, *POLD2*, *POLD3*, *POLD4*); гены, кодирующие различные субъединицы фактора репликации С (*RFC1-RFC5*), ген *PCNA*; ген ДНК-лигазы 1 (*LIG1*);

– BER: гены, кодирующие ДНК-гликозилазу (*NEIL2*, *NEIL3*), а также апуриновую/апириминовую эндонуклеазу (*APEX1*, *APEX2*), *OGG1*; *NTHL1*; *PNKP*; *XRCC1*; *POLB*; *PARP1*; *PARP2*; *POLL*; *LIG3*; *SMUG1*; *MPG*; *TDG*; *PCNA*; *FEN1*.

Для идентификации дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) использовано программное обеспечение Transcriptome Analysis Console (TAC) 4.0. Поправка на множественные сравнения FDR_{pval}<0,05. Порог ДЭГ установлен на значение P-val<0,05 (FoldChange: >2 или <-2). Анализ ANOVA, скорректированный eBayes, использован для идентификации ДЭГ. Анализ eBayes корректирует дисперсию анализа ANOVA с помощью эмпирического байесовского подхода, который использует информацию из всех наборов зондов для получения улучшенной оценки дисперсии.

Набор зондов считается выраженным, если 50 % образцов в наборе данных имеют значения DABG (обнаружено выше фона) ниже порога DABG. Для DABG установлено значение 0,05 Pos/Neg AUC Threshold >0,7.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., USA). Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера. Значение диапазона изменения количественной разницы уровня дифференциальной экспрессии генов (при сравнении между группами) указано как Fold change. Критерии безметастатической выживаемости были построены согласно методу Каплана–Майера, сравнение выживаемости групп проводилось с помощью лог-рангового теста.

Результаты
Оценка уровня экспрессии генов
эксцизионной репарации в опухоли
молочной железы до лечения

При оценке уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы до лечения с учетом назначенной схемы НХТ (антрациклин-содержащие и таксан-содержащие

режимы) выявлены значимые различия уровня экспрессии генов *GTF2H5*, *CDK7*, *RBX1*, *RPA3*, *CETN2*, *RFC* (табл. 2).

Далее оценен уровень экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения с учетом схемы НХТ. Выявлена значимая разница уровня экспрессии гена *RFC1* (11,58 и 12,63 при антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схемах НХТ соответственно; Fold Change -2,08, p=0,0052).

Изменение уровня экспрессии генов
эксцизионной репарации в опухоли молочной
железы в зависимости от ответа на НХТ

На следующем этапе была проведена оценка изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при применении различных схем НХТ в зависимости от ответа на лечение.

В общей группе пациенток объективный ответ (частичная регрессия опухоли) наблюдался у 28 (66,7 %) больных, отсутствие объективного ответа (стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса) – у 14 (33,3 %) пациенток (табл. 3). Сравнение уровня экспрессии изучаемых генов в опухоли пациенток с объективным ответом на

Таблица 2/Table 2

ДЭГ группы эксцизионной репарации в опухоли молочной железы для всех пациенток, включенных в исследование, до лечения, в зависимости от схемы НХТ

Differentially expressed of the excision repair group in breast tumors for all patients included in the study before treatment, depending on the NAC regimen

Ген/Gene	Схемы НХТ/NAC regimen		Fold Change	P-val
	Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing	Таксан-содержащие/ Taxane-containing		
<i>GTF2H5</i>	8,84	10,22	-2,6	0,0157
<i>CDK7</i>	12,71	13,93	-2,33	0,0143
<i>RBX1</i>	13,35	14,49	-2,22	0,0151
<i>RPA3</i>	11,92	13,06	-2,2	0,0064
<i>CETN2</i>	13,36	14,37	-2,02	0,0068
<i>RFC1</i>	11,92	12,93	-2	0,0189

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Число пациенток с наличием и отсутствием объективного ответа на НХТ при применении стандартных схем лечения

Number of patients with and without an objective response to NAC using standard treatment regimens

Схемы НХТ/NAC regimen	Частичная регрессия/ Partial tumor regression	Стабилизация и прогрессирование/ Stabilization and progression	Всего/ Total
Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing (CAH, ACT, FAC, AC)	20	9	29
Таксан-содержащие (АТ, таксотер в монорежиме)/ Taxane-containing regimens (AT, Taxotere in monotherapy)	8	5*	13

Примечания: * – только стабилизация опухолевого процесса; таблица составлена авторами.

Notes: * – only stable disease; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

ДЭГ группы эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при применении стандартных схем при наличии объективного ответа на НХТ

Differentially expressed excision repair genes in breast tumors with standard regimens in patients exhibiting an objective response to NAC

Ген/Gene	Схемы НХТ/NAC regimen		Fold Change	P-val
	Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing	Таксан-содержащие/ Taxane-containing		
<i>ERCC3</i>	10,38	9,24	2,2	0,0322
<i>XPA</i>	10,43	11,52	-2,14	0,0061
<i>PARP2</i>	10,33	11,51	-2,26	0,021

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в процессе НХТ при применении антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схем в группе пациенток с отсутствием объективного ответа на предоперационное лечение

DEG of the excision repair in breast tumors during NAC using anthracycline-containing and taxane-containing regimens in a group of patients with no objective response to preoperative treatment

Ген/Gene	Схемы НХТ/NAC regimen		Fold Change	P-val
	Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing	Таксан-содержащие/ Taxane-containing		
<i>EXOG</i>	8,86	7,03	3,54	0,0374
<i>CETN2</i>	11,86	13,05	-2,29	0,0373
<i>CDK7</i>	12,07	13,72	-3,15	0,0328
<i>LIG3</i>	8,55	10,35	-3,49	0,0134
<i>RFC1</i>	9,63	11,54	-3,76	0,0255
<i>RAD50</i>	9,3	11,66	-5,13	0,0173

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от ответа на лечение при применении антрациклин-содержащих схем НХТ

DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the response to treatment with anthracycline-containing NAC regimens

Ген/Gene	Объективный ответ/ Objective response	Отсутствие объективного ответа/ Lack of an objective answer	Fold Change	P-val
<i>DDB1</i>	10,85	9,22	3,11	0,0153
<i>FAN1</i>	8,84	7,19	3,16	0,0213
<i>GTF2H3</i>	9,65	8,31	2,53	0,0028

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

НХТ при применении антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схем позволило выявить гены эксцизионной репарации с дифференциальной экспрессией: *ERCC3*, *XPA*, *PARP2*. Для генов *XPA*, *PARP2* показано значимое повышение уровня экспрессии, для гена *ERCC3* – значимое снижение уровня экспрессии в опухоли при наличии объективного ответа на НХТ (табл. 4).

Сравнительный анализ уровня экспрессии изучаемых генов в группе пациентов с отсутствием объективного ответа на предоперационное лечение

при применении антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схем показал, что дифференциальную экспрессию имеют гены *EXOG*, *CETN2*, *CDK7*, *LIG3*, *RFC1*, *RAD50*. Для гена *EXOG* показано значимое снижение уровня экспрессии, тогда как для остальных генов – значимое повышение уровня экспрессии в опухоли при отсутствии ответа на НХТ (табл. 5).

Далее для обеих групп пациенток (1-я группа – антрациклин-содержащие схемы, n=29; 2-я группа – таксан-содержащие схемы, n=13) была

Таблица 7/Table 7

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ
DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the response to treatment with taxane-containing NAC regimens

Ген/Gene	Объективный ответ/ Objective response	Отсутствие объективного ответа/ Lack of an objective answer	Fold Change	P-val
<i>TDG</i>	9,01	7,81	2,31	0,0180
<i>CDK2AP2</i>	7,5	8,61	-2,17	0,0183
<i>MMS19</i>	7,42	8,69	-2,41	0,0142
<i>DDB1</i>	11,01	12,45	-2,72	0,0272
<i>CCNL2</i>	8,33	9,95	-3,09	0,0078

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

Таблица 8/Table 8

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от статуса гематогенного метастазирования при применении антрациклин-содержащих схем НХТ
DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the status of hematogenous metastasis when using anthracycline-containing NAC regimens

Ген/Gene	Есть гематогенное метастазирование/ Hematogenous metastasis	Нет гематогенного метастазирования/ No hematogenous metastasis	Fold Change	P-val
<i>RFC1</i>	12,01	9,47	5,78	0,0176
<i>RAD23B</i>	12,43	10,03	5,3	0,0486
<i>CCNH</i>	12,84	11,27	2,96	0,0301
<i>POLB</i>	12,07	10,54	2,88	0,0483
<i>RPA4</i>	6,57	7,71	-2,22	0,0217

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

Таблица 9/Table 9

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от статуса гематогенного метастазирования при применении таксан-содержащих схем предоперационной химиотерапии
DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the status of hematogenous metastasis when using taxane-containing preoperative chemotherapy regimens

Ген/Gene	Есть гематогенное метастазирование/ Hematogenous metastasis	Нет гематогенного метастазирования/ No hematogenous metastasis	Fold Change	P-val
<i>PARP1</i>	9,45	8,15	2,45	0,0497
<i>NTHL1</i>	7,58	6,48	2,14	0,0142
<i>ERCC8</i>	7,42	6,33	2,13	0,0199
<i>XAB2</i>	6,7	5,51	2,29	0,035
<i>CCNL2</i>	9,44	8,24	2,29	0,037
<i>DUT</i>	11,13	10,32	2,01	0,0187
<i>MNAT1</i>	12,56	13,86	-2,47	0,0035

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

проведена оценка изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли в зависимости от ответа на НХТ. В 1-й группе наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии генов *DDB1*, *FAN1*, *GTF2H3* в опухоли при отсутствии объективного ответа на лечение (табл. 6). Во 2-й группе наблюдалось значимое повышение уровня экспрессии генов *CDK2AP2*, *MMS19*, *DDB1*, *CCNL2*; а также значимое снижение уровня экспрессии гена *TDG* в опухоли при отсутствии объективного ответа на лечение (табл. 7).

Изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования
Далее для обеих групп пациенток были оценены изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования. В 1-й группе наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии генов *RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB* и значимое повышение уровня экс-

прессии гена *RPA4* при отсутствии гематогенного метастазирования (табл. 8). Во 2-й группе наблюдалось значимое изменение уровня экспрессии генов *PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2* (снижение) и гена *MNAT1* (повышение) при отсутствии гематогенного метастазирования (табл. 9).

Оценка прогностической значимости

Для выявленных ДЭГ в опухоли после НХТ в зависимости от статуса гематогенного метастазирования была оценена безметастатическая выживаемость (БПВ) больных в зависимости от уровня экспрессии 12 генов (*RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB*, *RPA4*, *PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2* и *MNAT1*).

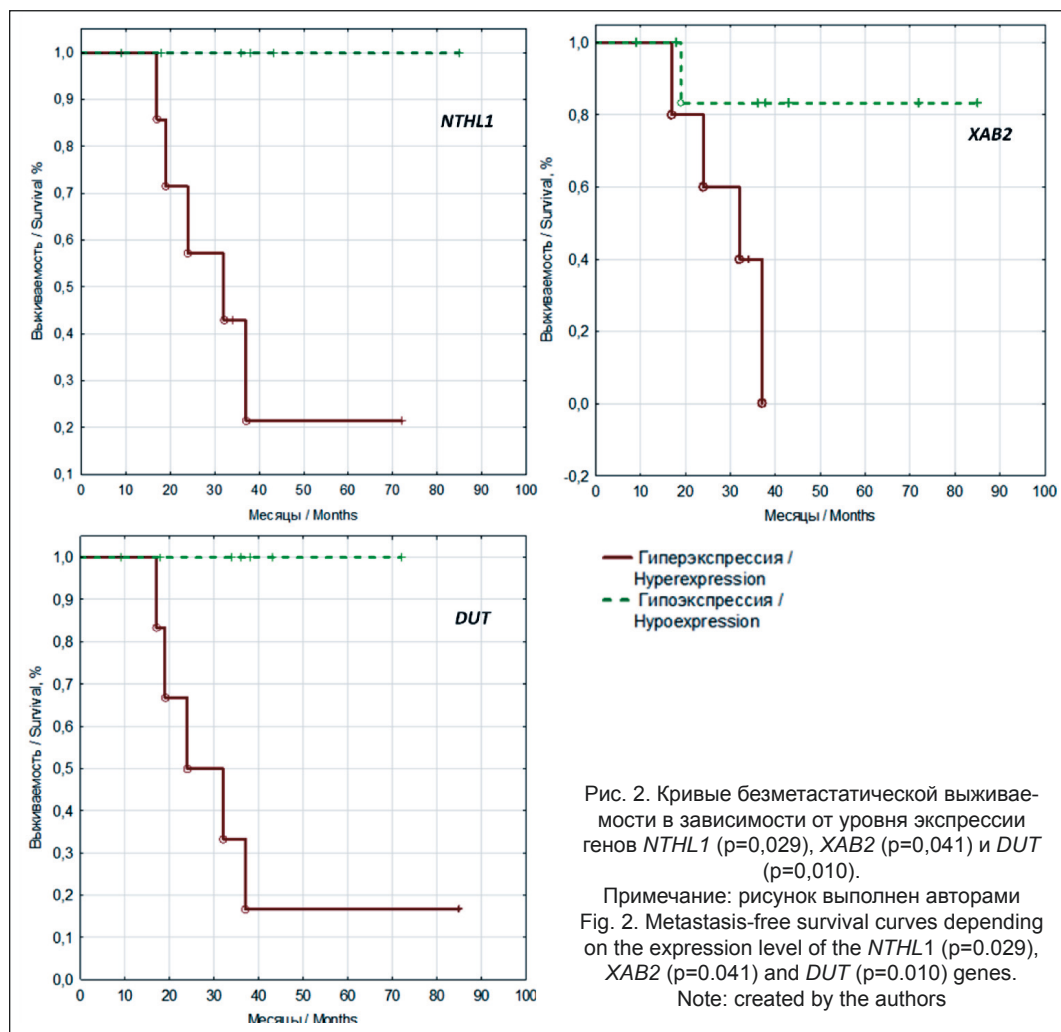
В результате анализа уровня БПВ пациенток, которым применялись антрациклин-содержащие схемы НХТ, не обнаружено статистической значимости уровня экспрессии выявленных потенциальных экспрессионных маркеров гематогенного метастазирования. Однако показано, что БПВ пациенток, которым применялись таксан-содержащие схемы НХТ, статистически значимо связана с уровнем экспрессии 3 генов: *NTHL1* ($p=0,029$), *XAB2* ($p=0,041$) и *DUT* ($p=0,010$) (рис. 2).

Согласно полученным данным, при гипокспрессии генов *NTHL1* и *DUT* наблюдается 100 % выживаемость без метастазирования на протяжении всего периода наблюдения (log-rank test: $\chi^2=2,17$, $p=0,029$ и $\chi^2=2,56$, $p=0,010$ соответственно). При гипокспрессии гена *XAB2* безметастатическая выживаемость составила 82 % (log-rank test: $\chi^2=2,04$, $p=0,041$).

Обсуждение

Для выявленных генов имеется значительное количество исследований, подтверждающих их связь с РМЖ. Так, М. Anurag et al. [13] установлена корреляция между снижением экспрессии генов *CETN2* и *ERCC1* из пути эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) и гена *NEIL2* из пути эксцизионной репарации оснований (BER) с резистентностью ER⁺ РМЖ к эндокринному лечению из-за нарушения регуляции клеточного цикла и, следовательно, повышения чувствительности к ингибиторам CDK4/6.

Путем анализа больших наборов данных из COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) *NEIL2* был обнаружен среди 20 лучших генов репарации ДНК, которые наиболее часто



демонстрировали соответствие потери числа копий с понижающей регуляцией. Это наблюдение предполагает, что *NEIL2* может играть роль опухолевого супрессора и может быть использован в качестве биомаркера геномной нестабильности [14].

Также установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs804270 (расположен в интронной области 1 гена *NEIL2*) потенциально влияет на регуляцию экспрессии данного гена. Снижение экспрессии *NEIL2*, вызванное полиморфизмом rs804270, может ограничивать функциональную активность гена, что, в свою очередь, способно привести к увеличению геномной нестабильности вследствие накопления повреждений ДНК [15].

L. Tang et al. [16] выявлена связь гена *CDK7* с молекулярными подтипами рака молочной железы: уровень белка *CDK7* был значительно выше при люминальном и HER2+ РМЖ по сравнению с трипленегативным РМЖ [16]. Кроме того, результаты однофакторного анализа показали, что гиперэкспрессия *CDK7* связана с низкой общей выживаемостью при РМЖ ($p=0,0323$, $HR=2,08$). Аналогичный результат представлен в другом исследовании: повышенная экспрессия *CDK7* при РМЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом [17]. Также в мировой литературе отмечается, что воздействие на *CDK7* оказывает выраженное влияние на пролиферацию, миграцию, инвазию, стволовость и лекарственную устойчивость опухолевых клеток при таких злокачественных новообразованиях, как рак молочной железы [18], рак легких [19], гепатоцеллюлярная карцинома [20], рак щитовидной железы [21], рак поджелудочной железы [22], рак желчного пузыря [23], колоректальный рак [24], остеосаркома [25] и др. [18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. [Tulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer. Malignant Tumours. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. (in Russian)]. doi 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01. EDN: KELJSW.
2. Jia X., Wang K., Zhuo Q., Zhao Z., Li M. PARP Inhibitor for Neoadjuvant Therapy in HER2-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Clin Breast Cancer. 2024; 24(5): 392–98. doi: 10.1016/j.clbc.2024.02.020.
3. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020; 26(12): 2838–48. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
4. Wang R., Sun Y., Li C., Xue Y., Ba X. Targeting the DNA Damage Response for Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2023; 24(21): 15907. doi: 10.3390/ijms242115907.
5. Moon J., Kitty I., Renata K., Qin S., Zhao F., Kim W. DNA Damage and Its Role in Cancer Therapeutics. Int J Mol Sci. 2023; 24(5): 4741. doi: 10.3390/ijms24054741.
6. Rajkumar-Calkins A.S., Szalat R., Dreze M., Khan I., Frazier Z., Reznichenkov E., Schnorenberg M.R., Tsai Y.F., Nguyen H., Kochupurakkal B., D'Andrea A.D., Shapiro G.I., Lazaro J.B., Mouw K.W. Functional profiling of nucleotide Excision repair in breast cancer. DNA Repair (Amst). 2019; 82: 102697. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102697.

Как было отмечено выше, в работе Н. Yousefi et al. [26] наблюдалась гиперэкспрессия гена *RBX1* в люминальном В подтипе РМЖ. Кроме того, была отмечена тенденция *RBX1* (как части Е3-убиквитинлигазы *ROC1/RBX1*) к подавлению роста опухолевых клеток посредством последовательной индукции апоптоза и клеточного старения.

N. Luo et al. [27] представлена модель прогнозирования риска метастазирования в регионарные лимфоузлы при РМЖ. Отношение шансов для гена *DUT* составило >1 , что говорит о его потенциальной роли в реализации метастазирования. Авторы отмечают, что высокая экспрессия гена *DUT* связана с низкой выживаемостью больных РМЖ. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что вышеупомянутые гены могут служить прогностическими маркерами выживаемости, ассоциированными с отдаленным метастазированием у пациенток с РМЖ.

Таким образом, получено частичное подтверждение связи выявленных в результате настоящей работы изменений экспрессии генов эксцизионной репарации с развитием и прогрессированием РМЖ при анализе мировых литературных данных.

Закключение

В результате исследования оценены уровни экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа в процессе лечения при применении стандартных схем неoadъювантной химиотерапии. Выявлены потенциальные прогностические экспрессионные маркеры отдаленного метастазирования при назначении таксан-содержащих схем НХТ.

7. Huppert L.A., Gumusay O., Idossa D., Rugo H.S. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. CA Cancer J Clin. 2023; 73(5): 480–515. doi: 10.3322/caac.21777.

8. Wu Y., Huang S., Wei Y., Huang M., Li C., Liang W., Qin T. Efficacy and safety of different regimens of neoadjuvant therapy in patients with hormone receptor-positive, her2-negative breast cancer: a network meta-analysis. Front Immunol. 2024; 15: 1420214. doi: 10.3389/fimmu.2024.1420214.

9. Tarapara B., Shah F. Role of MRE11 in DNA damage repair pathway dynamics and its diagnostic and prognostic significance in hereditary breast and ovarian cancer. BMC Cancer. 2025; 25(1): 650. doi: 10.1186/s12885-025-14082-3.

10. Hermawan A., Putri H. Characterizing excision repair cross-complementing family genes as drug resistance biomarkers in breast cancer. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2023; 12: 79. doi.org/10.1186/s43088-023-00415-3.

11. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., McKernin S.E., Carey L.A., Fitzgibbons P.L., Hayes D.F., Lakhani S.R., Chavez-MacGregor M., Perlmutter J., Perou C.M., Regan M.M., Rimm D.L., Symmans W.F., Torlakovic E.E., Varella L., Viale G., Weisberg T.F., McShane L.M., Wolff A.C. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020; 38(12): 1346–66. doi: 10.1200/JCO.19.02309.

12. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangtani P.B., Bartlett J.M.S., Bilous M., Ellis I.O., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., McShane L.M., Dowsett M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American

- Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2105–22. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
13. Anurag M., Punturi N., Hoog J., Bainbridge M.N., Ellis M.J., Haricharan S. Comprehensive Profiling of DNA Repair Defects in Breast Cancer Identifies a Novel Class of Endocrine Therapy Resistance Drivers. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(19): 4887–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3702.
 14. Sarker A.H., Cooper P.K., Hazra T.K. DNA glycosylase NEIL2 functions in multiple cellular processes. *Prog Biophys Mol Biol*. 2021; 164: 72–80. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.03.003.
 15. Hua A.B., Sweasy J.B. Functional roles and cancer variants of the bifunctional glycosylase NEIL2. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2024; 40–56. doi: 10.1002/em.22555.
 16. Tang L., Zhu C., Jin J., Wang X., Yu L., Guan X. Expression of CDK7 correlates with molecular subtypes and predicts clinical outcomes in breast cancer. *Transl Cancer Res*. 2021; 10(2): 669–80. doi: 10.21037/ter-20-2911.
 17. Li Z.M., Liu G., Gao Y., Zhao M.G. Targeting CDK7 in oncology: The avenue forward. *Pharmacol Ther*. 2022; 240: 108229. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108229.
 18. Gong Y., Li H. CDK7 in breast cancer: mechanisms of action and therapeutic potential. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 226. doi: 10.1186/s12964-024-01577-y.
 19. Hur J.Y., Kim H.R., Lee J.Y., Park S., Hwang J.A., Kim W.S., Yoon S., Choi C.M., Rho J.K., Lee J.C. CDK7 inhibition as a promising therapeutic strategy for lung squamous cell carcinomas with a SOX2 amplification. *Cell Oncol (Dordr)*. 2019; 42(4): 449–58. doi: 10.1007/s13402-019-00434-2.
 20. Wang C., Jin H., Gao D., Wang L., Evers B., Xue Z., Jin G., Lief-tink C., Beijersbergen R.L., Qin W., Bernards R. A CRISPR screen identifies CDK7 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Cell Res*. 2018; 28(6): 690–92. doi: 10.1038/s41422-018-0020-z.
 21. Cao X., Dang L., Zheng X., Lu Y., Lu Y., Ji R., Zhang T., Ruan X., Zhi J., Hou X., Yi X., Li M.J., Gu T., Gao M., Zhang L., Chen Y. Targeting Super-Enhancer-Driven Oncogenic Transcription by CDK7 Inhibition in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019; 29(6): 809–23. doi: 10.1089/thy.2018.0550.
 22. Kolloch L., Kreinest T., Meisterernst M., Oeckinghaus A. Control of Expression of Key Cell Cycle Enzymes Drives Cell Line-Specific Functions of CDK7 in Human PDAC Cells. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 812. doi: 10.3390/ijms23020812.
 23. Huang C.S., Xu Q.C., Dai C., Wang L., Tien Y.C., Li F., Su Q., Huang X.T., Wu J., Zhao W., Yin X.Y. Nanomaterial-Facilitated Cyclin-Dependent Kinase 7 Inhibition Suppresses Gallbladder Cancer Progression via Targeting Transcriptional Addiction. *ACS Nano*. 2021; 15(9): 14744–55. doi: 10.1021/acsnano.1c04570.
 24. Zhou Y., Lu L., Jiang G., Chen Z., Li J., An P., Chen L., Du J., Wang H. Targeting CDK7 increases the stability of Snail to promote the dissemination of colorectal cancer. *Cell Death Differ*. 2019; 26(8): 1442–52. doi: 10.1038/s41418-018-0222-4.
 25. Zhang T., Li J., Yang M., Ma X., Wang Z., Ma X., Sun M., Sun W., Xu J., Hua Y., Cai Z. CDK7/GRP78 signaling axis contributes to tumor growth and metastasis in osteosarcoma. *Oncogene*. 2022; 41(40): 4524–36. doi: 10.1038/s41388-022-02446-z.
 26. Yousefi H., Bahramy A., Zafari N., Delavar M.R., Nguyen K., Haghi A., Kandelouei T., Vittori C., Jazireian P., Maleki S., Imani D., Moshksar A., Bitaraf A., Babashah S. Notch signaling pathway: a comprehensive prognostic and gene expression profile analysis in breast cancer. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 1282. doi: 10.1186/s12885-022-10383-z.
 27. Huang C.S., Xu Q.C., Dai C., Wang L., Tien Y.C., Li F., Su Q., Huang X.T., Wu J., Zhao W., Yin X.Y. Nanomaterial-Facilitated Cyclin-Dependent Kinase 7 Inhibition Suppresses Gallbladder Cancer Progression via Targeting Transcriptional Addiction. *ACS Nano*. 2021; 15(9): 14744–55. doi: 10.1021/acsnano.1c04570.

Поступила/Received 30.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2025

Принята к публикации/Accepted 01.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шагабудинова Арина Константиновна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0008-3832-6440.

Ибрагимов Марина Константиновна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Гарбуков Евгений Юрьевич, 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: 3630-2324. Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-6016-7078.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шагабудинова Арина Константиновна: проведение анализа и объяснение полученных результатов, написание и оформление рукописи статьи.

Ибрагимов Марина Константиновна: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Цыганов Матвей Михайлович: сбор исходных материалов и их последующая обработка.

Гарбуков Евгений Юрьевич: сбор исходных материалов и их последующая обработка.

Литвяков Николай Васильевич: утверждение окончательной версии статьи для публикации.

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

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20045 (<https://rscf.ru/project/25-25-20045/>) и гранта в форме субсидии, выделяемого Департаментом по научно-технологическому развитию и инновационной деятельности Томской области (Соглашение № 02/1/2025).

Конфликт интересов

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

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 № 1 от 14.01.13.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Arina K. Shagabudinova, Research Assistant, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0008-3832-6440.

Marina K. Ibragimova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Matvey M. Tsyganov, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Evgenii Yu. Garbukov, 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): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-6016-7078.

Nikolay V. Litviakov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Arina K. Shagabudinova: analysis and interpretation of the results, writing and formatting the manuscript.

Marina K. Ibragimova: development of the study concept and design, critical editing of the article.

Matvey M. Tsyganov: collection of source materials and their subsequent processing.

Evgenii Y. Garbukov: collection of source materials and their subsequent processing.

Nikolay V. Litviakov: approval of the final version for publication.

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

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-20045 (<https://rscf.ru/project/25-25-20045/>) and by a grant (subsidy) from the Department for Research, Technological Development and Innovation of the Tomsk Region (Agreement No. 02/1/2025).

Conflict of interests

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

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. 1 dated January 14, 2013.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Ибрагимбекова М.М., Мурачуев М.А., Янус Г.А., Буттаева Б.Н., Романько А.А., Ломакова А.Е., Белогубова Е.В., Преображенская Е.В., Семина М.В., Суспицын Е.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Спектр генетических вариантов, ассоциированных с наследственным раком молочной железы и яичника, у пациенток из Республики Дагестан. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 59–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69

For citation: Ibragimbekova M.M., Murachuev M.A., Yanus G.A., Buttaeva B.N., Romanko A.A., Lomakova A.E., Belogubova E.V., Preobrazhenskaya E.V., Syomina M.V., Suspitsin E.N., Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Spectrum of pathogenic variants associated with hereditary breast and ovarian cancer in the Republic of Dagestan. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 59–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69

СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКА, У ПАЦИЕНТОК ИЗ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

М.М. Ибрагимбекова^{1,2}, М.А. Мурачуев³, Г.А. Янус^{4,5}, Б.Н. Буттаева⁶,
А.А. Романько⁵, А.Е. Ломакова⁵, Е.В. Белогубова⁵, Е.В. Преображенская⁵,
М.В. Семина⁵, Е.Н. Суспицын^{4,5}, А.П. Соколенко^{4,5}, Е.Н. Имянитов^{4,5}

¹Дагестанский государственный медицинский университет
Россия, 367015, г. Махачкала, ул. Абубакарова, 1В

²ООО «Клиника Медицина»

Россия, 367000, г. Махачкала, ул. Ацы Абдуллаева, 71

³Республиканский онкологический центр

Россия, 367000, г. Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68

⁶ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро»

Россия, 367027, г. Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2А

Аннотация

Введение. Существенная доля пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) являются носителями мутаций в генах наследственных опухолевых синдромов. Наиболее часто наследственные формы РМЖ и РЯ связаны с дефектами генов *BRCA1* и *BRCA2*. При этом спектр мутаций различается у представителей различных народов, отражая особенности генетического груза. Население Дагестана обладает уникальными генетическими характеристиками вследствие исторических и демографических факторов. Республика является одним из наиболее многонациональных регионов РФ, где живут представители многочисленных этнолингвистических групп (аварская, лезгинская, даргинская, лакская и др.), что позволяет предположить существование повторяющихся патогенных генетических вариантов, т.е. наличие «эффекта основателя», у представителей дагестанских народов. **Цель исследования** – изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ в Республике Дагестан. **Материал и методы.** В исследование включено 610 пациенток – представительниц различных народностей Республики Дагестан. Кодировующие последовательности генов *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *TP53*, *CHEK2*, *NBN*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L* были проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. **Результаты.** В исследованной группе наиболее частыми патогенными вариантами были *BRCA1* с.66dup, с.115T>C [p.Cys39Arg], с.4709del, *BRCA2* p.Gln3299Ter и с.5621_5624del. Среди других генов повторяющимся был только один патогенный аллель – *CHEK2* с.817_818del [rs1474786480]. Идентифицировано несколько этноспецифических вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2*, доминирующих в тех или иных этнических группах Республики Дагестан: у пациенток лезгинского происхождения преобладал аллель *BRCA1* с.66dup (7/12 (58 %) всех вариантов *BRCA1/2* в данной этнической группе), у даргинок – *BRCA1* с.4709del (4/12 (33 %)). У пациенток аварской группы выявлено несколько частых вариантов, все из которых относились к гену *BRCA2*: p.Gln3299Ter

(8/21 (38 %) всех вариантов *BRCA1/2* у аварцев), c.5621_5624del (5/21 (24 %)), p.Arg2659Lys (3/21 (14 %)). У лакцев также наблюдался founder-эффект в отношении гена *BRCA2*: все случаи мутаций *BRCA1/2* представлены одним аллелем *BRCA2* c.429del. Вариант *BRCA1* p.Cys39Arg встречался у представительниц нескольких народностей: кумыков, аварцев, даргинцев. У пациенток табасаранского происхождения патогенные варианты не выявлены. **Заключение.** Разнообразие выявленных мутаций отражает длительные миграционные процессы и этническую уникальность дагестанских популяций.

Ключевые слова: *BRCA1*, *BRCA2*, Дагестан, наследственный рак молочной железы и яичника, эффект основателя, этноспецифические генетические варианты.

SPECTRUM OF PATHOGENIC VARIANTS ASSOCIATED WITH HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

M.M. Ibragimbekova^{1,2}, M.A. Murachuev³, G.A. Yanus^{4,5}, B.N. Buttaeva⁶,
A.A. Romanko⁵, A.E. Lomakova⁵, E.V. Belogubova⁵, E.V. Preobrazhenskaya⁵,
M.V. Syomina⁵, E.N. Suspitsin^{4,5}, A.P. Sokolenko^{4,5}, E.N. Imyanitov^{4,5}

¹Dagestan State Medical University

1B, Abubakarova St., Makhachkala, 367015, Russia

²LLC Clinic Medicine

71, Atsy Abdullaeva St., Makhachkala, 367000, Russia

³Republican Cancer Center

24, Gaidara Gadzhieva St., Makhachkala, 367000, Russia

⁴Saint Petersburg Pediatric Medical University

2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

⁵N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia

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

⁶Republican Bureau of Pathology

2a, A. Magomedova St., Makhachkala, 367027, Russia

Abstract

Background. A significant proportion of patients with breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) are carriers of pathogenic variants in the genes of hereditary cancer syndromes. Most often, hereditary forms of BC and OC are associated with alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. At the same time, the spectrum of mutations varies among representatives of different ethnic groups, reflecting the features of the genetic load. The population of Dagestan has unique genetic landscape due to historical and demographic factors. The republic is one of the most multinational regions of the Russian Federation, where representatives of numerous ethnolinguistic groups live (Avars, Lezgins, Dargins, Laks, etc.), which suggests the existence of recurring pathogenic genetic variants, i.e., the presence of a "founder effect" among representatives of the Dagestan peoples. The aim of this work was an in-depth study of hereditary breast and ovarian cancer in the Republic of Dagestan. **Material and Methods.** The study included 610 patients representing various nationalities of the Republic of Dagestan. The coding sequences of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *TP53*, *CHEK2*, *NBN*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, and *RAD54L* were analyzed using targeted high-throughput sequencing. **Results.** The most frequent pathogenic variants in the study group were *BRCA1* c.66dup, c.115T>C [p.Cys39Arg], c.4709del and *BRCA2* p.Gln3299Ter and c.5621_5624del. Among other genes, only *CHEK2* c.817_818del pathogenic allele was recurrent. Several ethnospecific variants of the *BRCA1* and *BRCA2* genes were identified, which were dominant in certain ethnic groups in the Republic of Dagestan. In patients of Lezgin origin, the *BRCA1* c.66dup allele was predominant (7/12 (58 %) of all *BRCA1/2* variants in this ethnic group), and in Dargins, *BRCA1* c.4709del (4/12 (33 %)). Several recurrent variants were identified in Avars, all of which in the *BRCA2* gene: p.Gln3299Ter (8/21 (38 %) of all *BRCA1/2* variants in Avars), c.5621_5624del (5/21 (24 %)), p.Arg2659Lys (3/21 (14 %)). A founder effect was also observed in the Laks: all cases of *BRCA1/2* mutations were represented by a single *BRCA2* allele (c.429del). The *BRCA1* p.Cys39Arg variant was found in several ethnic groups: Kumyks, Avars, and Dargins. In patients of Tabasaran origin, pathogenic variants were not identified. **Conclusion.** The diversity of the identified mutations reflects the long-term migration processes and ethnic uniqueness of the Dagestan population.

Key words: *BRCA1*, *BRCA2*, Dagestan, hereditary breast and ovarian cancer, founder effect, ethnicity-specific variants.

Введение

На долю семейного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) приходится порядка 4–8 % случаев РМЖ и 25–30 % случаев РЯ. Выявление моногенных разновидностей РМЖ и РЯ позволяет персонализировать терапию и спланировать проведение профилактических мероприятий у клинически здоровых родственников – носителей патогенных аллелей [1]. Семейный РМЖ/РЯ представлен рядом сходных аутосомно-доминантных состояний, для которых характерен «эффект основателя» (founder effect). В большинстве регионов мира в структуре мутаций, обуславливающих развитие семейного РМЖ/РЯ, преобладают повреждения генов *BRCA1/2*, хотя известны примеры founder-повреждений в иных генах, распространенных среди отдельных этнических групп (например, гипоморфные мутации в гене *TP53*: p.Arg337His у бразильцев португальского происхождения и p.Arg181Cys у израильских арабов) [2].

В популяциях, характеризующихся выраженным «эффектом основателя», включая и славянское население России, большинство случаев семейного РМЖ/РЯ ассоциировано всего лишь с несколькими мутациями в генах *BRCA1/2* [3–5]. Это делает возможным осуществление «ступенчатого» алгоритма диагностики: проведение дешевых и доступных ПЦР-тестов на частые мутации с последующим NGS-анализом негативных случаев. Вместе с тем, многочисленные народности неславянского этнического происхождения, населяющие Российскую Федерацию, часто практически не охарактеризованы в отношении спектра и структуры мутаций в генах *BRCA1/2* и иных генах наследственного рака.

В ранее проведенном исследовании больных РМЖ/РЯ, принадлежащих к ряду народностей Северного Кавказа, выявлено несколько относительно этноспецифических генетических дефектов. Так, обнаружены патогенные аллели *BRCA1*, характерные для карачаевцев (с.2907_2910del) и чеченцев (с.3629_3630del). Также выявлены этноспецифические варианты *BRCA2*, в частности, «кабардино-балкарский» (с.7868A>G), три «кабардинских» (с.993_994del, с.6486_6489del, с.8437G>T), «ингушский» (с.5351dup) и «осетинский» (с.6341del) [6].

В ряду прочих регионов Северного Кавказа Дагестан отличается особенно комплексным этническим составом: выделяют по меньшей мере 26 коренных народностей, населяющих этот субъект Федерации. Наиболее многочисленны (~1 млн человек) говорящие на языках аваро-андийско-цезской ветви нахско-дагестанской языковой семьи аварцы и родственные им малочисленные народности андийской (андийцы, ахвахцы, багулалы, ботлихцы, годоберинцы, каратинцы, тиндалы и чамалалы) и цезской (дидойцы, гинухцы, гунзибцы, бежтинцы и хваршины) языковой группы. На языках нахско-дагестанской группы говорят

даргинцы и малочисленные народности кайтагов и кубачинцев (~0,5 млн); лезгиноязычные народы (~0,75 млн): лезгины, лакцы, табасараны, агулы, рутульцы и цахуры; чеченцы Дагестана (~0,1 млн). К коренным жителям Дагестана относятся также тюркоязычные кумыки (~0,5 млн) и карангайцы (~0,036 млн), а также азербайджанцы Дагестана (~0,13 млн) [7].

Столь сложный этногенез связан с географическими особенностями республики, ее сложным историческим развитием, особенностями региональной культуры и политико-экономического устройства [8]. Кроме того, на популяционно-генетическое разнообразие региона оказала влияние нехарактерная для других народностей Северного Кавказа культурная черта большинства этнических групп Дагестана – эндогамия: браки обычно заключались внутри родовых объединений, тухумов [9].

Клинико-генетические работы по изучению наследственных заболеваний в Республике Дагестан скудны и часто ограничиваются описанием отдельных семейных случаев рецессивных заболеваний [10–15], имеются и случаи «эффекта основателя», затрагивающего определенные районы республики. Например, в ряде аварских сел Ботлихского района Дагестана исключительно высока частота мутации, ассоциированной с редким рецессивным нервно-мышечным заболеванием (дисферлинопатией) [13]. В некоторых случаях распространенность founder-аллеля выходит за пределы одной этнической группы: так, частый среди аварцев вариант в гене *ARSB*, ассоциированный с мукополисахаридозом VI типа, был выявлен и у одного лакского пациента [14]; распространенный в Центральной Азии вариант IVS1+1G>A (с.-23+1G>A) в гене *GJB2* выявлялся как у аварских, так и у даргинских больных рецессивной нейросенсорной тугоухостью [15]. Таким образом, можно предполагать комплексную молекулярную эпидемиологию и в отношении аутосомно-доминантного семейного РМЖ/РЯ среди дагестанских больных, с отдельными региональными «очагами» распространенности founder-вариантов.

Целью исследования явилось углубленное изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ в Республике Дагестан.

Материал и методы

В настоящее исследование включено 610 пациенток (табл. 1) с диагнозами РМЖ или РЯ, которые наблюдались в ГБУ РД «Республиканский онкологический центр» (г. Махачкала) в период с 2021 по 2025 г. Данные об этнической принадлежности и семейном онкологическом анамнезе получены из анкет пациенток. Экспрессионный подтип карцином молочной железы (рецептор-позитивный или рецептор-негативный) определялся в ходе стандартного иммуногистохимического анализа. В группу РЯ включали пациенток с верифициро-

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследуемых групп РМЖ и РЯ
Characteristics of the BC and OC groups

Параметр/Parameter	РМЖ (n=428)/BC (n=428)	РЯ (n=182)/OC (n=182)
Медианный возраст (диапазон)/Median age (range)	47 (22–83)	56 (18–83)
ЗНО ¹ у родственников первой линии/Cancer ¹ in first-degree relatives		
Да/Yes	69	8
Нет/No	261	41
Нет данных/No data	98	133
Подтип/Subtype		
Люминальный/Luminal	71	–
Трижды негативный или ER-негативный/ Triple-negative or ER-negative	138	–
Нет данных/No data	219	–
Этническая группа/Ethnic group		
Аварцы/Avars	130	16
Даргинцы/Dargins	77	10
Лезгины/Lezgins	50	16
Кумыки/Kumyks	75	6
Лакцы/Laks	28	1
Табасараны/Tabasarans	13	7
Другие или неуточненные/Other or non-specified	55	126

Примечания: ¹ – относящиеся к спектру опухолей, ассоциированных с мутациями *BRCA1/2* (РМЖ, РЯ, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка); таблица составлена авторами.
Notes: ¹ – related to the spectrum of tumors associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations (breast, ovarian, pancreatic, prostate, or gastric cancers); created by the authors.

ванным диагнозом серозной карциномы высокой степени злокачественности.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). В качестве источника ДНК использованы лейкоциты периферической крови (n=530) или гистологические образцы из архива ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро» (г. Махачкала) (n=80). Пациентки, прошедшие очное обследование, дали информированное согласие на проведение генетического анализа. Нуклеиновые кислоты из лейкоцитов выделяли с помощью стандартной фенол-хлороформной очистки. Для экстракции ДНК из срезов парафиновых блоков использовали коммерческие наборы ExtractDNA FFPE (кат.: #BC103, Евроген). Молекулярно-генетический анализ выполнялся методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS, next-generation sequencing). Во всех образцах были проанализированы кодирующие последовательности генов *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *TP53*. В 153 случаях дополнительно были проанализированы экзоны и экзон-интронные границы генов *CHEK2*, *NBN*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

Подготовку и обогащение библиотек ДНК осуществляли с использованием наборов КАРА HyperPlus Kit (Roche) по протоколу производителя. Для обогащения библиотек применяли пользовательские биотинилированные зонды (НПК

«Синтол»). Протокол пробоподготовки включал стандартные этапы: ферментативную фрагментацию ДНК, репарацию концов и полиаденилирование, лигирование адаптеров, амплификацию библиотеки и два раунда гибридизации с зондами с последующим захватом гибридных комплексов с помощью стрептавидиновых магнитных частиц. Библиотеки секвенировали на платформах NextSeq 550 (Illumina) и GenoLab M (GeneMind) в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону. Биоинформатическая обработка проводилась в соответствии с GATK Best Practice для детекции герминальных вариантов [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels-]. Для поиска крупных делеций/инсерций экзонов (LGR, large gene rearrangements) использовали пользовательский алгоритм на основе GATK GermlineCNVCaller [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/30332042623131-GermlineCNVCaller]. LGR, выявленные путем биоинформатической обработки NGS-прочтений, верифицировали методом цифровой капельной ПЦР.

Аннотацию вариантов осуществляли с использованием ресурса Annovar [https://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/]; для интерпретации патогенности редких миссенс-вариантов использовали также ресурс InterVar [http://wintervar.wglab.org/] – инструмент для клинической интерпретации сиквенсных вариантов на основе рекомендаций ACMG/AMP 2015.

Таблица 2/Table 2

Частота патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* в зависимости от клинических характеристик

Frequency of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants depending on clinical features

Параметр/Parameter	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Всего/Total
РМЖ/BC (n=428)	18 (4,2 %)	29 (6,8 %)	47 (11,0 %)
<=40 лет/<=40 years (n=107)	9 (8,4 %)	9 (8,4 %)	18 (16,8 %)
>40 лет/> 40 years (n=321)	9 (2,8 %)	20 (6,2 %)	29 (9,0 %)
<=50 лет/ <=50 years (n=244)	10 (4,1 %)	25 (10,2 %)	35 (14,3 %)
>50 лет/>50 years (n=184)	8 (4,3 %)	4 (2,1 %)	12 (6,5 %)
Отягощенный семейный онкологический анамнез/ Family history of cancer (n=69)	2 (2,9 %)	9 (13,0 %)	11 (16,0 %)
Семейный онкологический анамнез не отягощен/ No cancer family history (n=261)	11 (4,2 %)	14 (5,4 %)	25 (9,6 %)
ER-положительный/ER-positive (n=71)	-	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)
ER-отрицательный/ER-negative (n=138)	6 (4,3 %)	7 (5,1 %)	13 (9,4 %)
РЯ/OC (n=182)	20 (11,0 %)	18 (9,9 %)	38 (20,9 %)
<=40 лет/<=40 years (n=14)	3 (21,4 %)	-	3 (21,4 %)
>40 лет/>40 years (n=168)	17 (10,1 %)	18 (10,7 %)	35 (20,8 %)
<=50 лет/<=50 years (n=58)	12 (20,7 %)	3 (5,2 %)	15 (25,9 %)
>50 лет/>50 years (n=124)	8 (6,5 %)	15 (12,1 %)	23 (18,5 %)
Отягощенный семейный онкологический анамнез/ Family history of cancer (n=8)	2 (25,0 %)	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)
Семейный онкологический анамнез не отягощен/ No cancer family history (n=41)	5 (12,2 %)	3 (7,3 %)	8 (19,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26: для сравнения частот патогенных аллелей в различных клинических группах применялся критерий χ^2 ; для сравнения среднего возраста – t-критерий для независимых выборок.

Результаты

Частоты патогенных вариантов у пациенток с РМЖ и РЯ и клинические характеристики

У больных РМЖ частота мутаций *BRCA1* составила 18/428 (4,2 %), *BRCA2* – 29/428 (6,8 %) (табл. 2). У пациенток с манифестацией заболевания до 50 лет частота мутаций *BRCA2* была достоверно выше, чем у больных старше 50 лет ($\chi^2=10,82$, $p=0,001$). Для *BRCA1* статистически значимые различия в частоте патогенных вариантов наблюдались у пациенток моложе и старше 40 лет ($\chi^2=6,3$, $p=0,012$). Отягощенный семейный онкологический анамнез ассоциировался только с носительством патогенных аллелей гена *BRCA2* ($\chi^2=4,96$, $p=0,03$), но не *BRCA1*. Мутации гена *BRCA2* одинаково часто выявлялись у пациенток с эстроген-позитивными и эстроген-негативными карциномами. Напротив, все выявленные случаи *BRCA1*-ассоциированного РМЖ с доступными данными иммуногистохимического анализа были эстроген-негативными.

У больных РЯ частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* была сопоставимой: выявлено 20 патогенных аллелей *BRCA1* (11 %) и 18 (9,9 %) –

BRCA2. Однако их распределение у больных РЯ различных возрастных групп отличалось от РМЖ. В частности, у больных РЯ – носителей мутаций *BRCA1* продемонстрирована ассоциация с более молодым возрастом манифестации заболевания (12/58 [20,7 %] vs 8/124 [6,5 %] до 50 лет и старше 50 лет соответственно; $\chi^2=8,19$, $p=0,004$). У носителей *BRCA2* корреляций с более молодым возрастом не выявлено; у пациенток старше 50 лет частота мутаций была выше, однако этот результат был статистически недостоверным ($\chi^2=2,13$, $p=0,14$) (табл. 2). Средний возраст пациенток с РЯ – носителей патогенных вариантов *BRCA1* был достоверно ниже возраста начала заболевания у пациенток с мутациями *BRCA2* ($49,5 \pm 9,4$ vs $57,6 \pm 8,4$ для *BRCA1* и *BRCA2* соответственно; t-критерий для независимых выборок, $p=0,007$).

Патогенные варианты *PALB2* и *ATM* обнаружены у 4 пациенток с РМЖ (0,9 %); еще один вариант *PALB2* был выявлен у больной РЯ. Повторяющиеся варианты не обнаружены. Анализ кодирующих последовательностей других известных РМЖ-ассоциированных генов у 153 пациенток с РМЖ (n=86) и РЯ (n=67) позволил выявить еще 8 носителей патогенных аллелей: *CHEK2* (n=4), *RAD51D* (n=2), *BARD1* (n=1), *NBN* (n=1).

Спектр патогенных вариантов у больных РМЖ и РЯ

Всего выявлено 98 случаев носительства патогенных вариантов исследованных генов (табл. 3). Повторяющиеся варианты (обнаруженные два и

Таблица 3/Table 3

Спектр патогенных вариантов, выявленных у представителей различных этносов Дагестана
Pathogenic variants observed in different ethnic groups of Dagestan

Народность Дагестана/ Ethnic group of Dagestan	Патогенный вариант/Pathogenic variant	dbSNP ID	Число носителей/ Number of carriers
Аварцы/ Avars (n=146)	<i>BRCA2</i> c.9895C>T [p.Gln3299Ter]	rs1555289997	8
	<i>BRCA2</i> c.5621_5624del	rs80359526	5
	<i>BRCA2</i> c.7976G>A [p.Arg2659Lys]	rs80359027	3
	<i>BRCA1</i> c.80G>T [p.Cys27Phe]	rs1064793052	2
	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	1
	<i>BRCA2</i> c.3847_3848del	rs80359405	1
	<i>BRCA2</i> c.7558C>T [p.Arg2520Ter]	rs80358981	1
	<i>PALB2</i> c.2255_2258dup	—	1
	<i>RAD51D</i> c.363del	rs730881935	1
	<i>BRCA1</i> c.4709del	—	4
Даргинцы/ Dargins (n=87)	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	1
	<i>BRCA1</i> c.4096+1G>A	rs80358178	1
	<i>BRCA2</i> c.1796_1800del	rs276174813	1
	<i>BRCA2</i> c.3545_3546del	rs80359388	1
	<i>BRCA2</i> c.7806-1G>C	rs81002860	1
	<i>BRCA2</i> c.9413dup	rs876659435	1
	<i>BRCA2</i> exon 1 dup	—	1
	<i>BRCA2</i> c.7977-1G>C	rs81002874	1
	<i>PALB2</i> c.2718G>A [p.Trp906Ter]	rs180177122	1
	<i>BRCA1</i> c.66dup	rs80357783	7
Лезгины/ Lezgyns (n=66)	<i>BRCA2</i> c.7558C>T [p.Arg2520Ter]	rs80358981	2
	<i>BRCA1</i> c.1462dup	rs80357599	1
	<i>BRCA1</i> c.4165_4166del	rs80357572	1
	<i>BRCA2</i> c.8395del	rs80359709	1
	<i>PALB2</i> c.2587-1G>A	rs761214886	1
	<i>PALB2</i> c.3285dup	—	1
	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	2
Кумыки/ Kumyks (n=81)	<i>BRCA2</i> c.9895C>T [p.Gln3299Ter]	rs1555289997	2
	<i>BRCA1</i> c.191G>A [p.Cys64Tyr]	rs55851803	1
	<i>BRCA1</i> c.4709del	—	1
	<i>BRCA1</i> c.66dup	rs80357783	1
	<i>BRCA2</i> c.7806-1G>C	rs81002860	1
	<i>ATM</i> c.5609dup	—	1
	<i>BARD1</i> c.2300_2301del	rs750413473	1
Лакцы/Laks (n=29)	<i>BRCA2</i> c.429del	rs587781945	3
	<i>RAD51D</i> c.898C>T [p.Arg300Ter]	rs750621215	1
Без уточнения этнической принадлежности/ Non-specified (n=181)	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	3
	<i>BRCA2</i> c.9895C>T [p.Gln3299Ter]	rs1555289997	3
	<i>BRCA1</i> c.3629_3630del	rs80357589	2
	<i>BRCA2</i> c.5586del	—	2
	<i>BRCA2</i> c.5621_5624del	rs80359526	2
	<i>BRCA1</i> c.53T>C [p.Met18Thr]	rs80356929	1
	<i>BRCA1</i> c.80G>T [p.Cys27Phe]	rs1064793052	1
	<i>BRCA1</i> c.1016dup	rs80357569	1
	<i>BRCA1</i> c.1462dup	rs80357599	1
	<i>BRCA1</i> c.2158G>T [p.Glu720Ter]	rs80356875	1
	<i>BRCA1</i> c.3604del	rs886040150	1
	<i>BRCA1</i> c.4165_4166del	rs80357572	1
	<i>BRCA1</i> c.4327C>T [p.Arg1443Ter]	rs41293455	1
	<i>BRCA1</i> c.5073A>T	rs80356853	1
	<i>BRCA1</i> exon 24 del	—	1
	<i>BRCA2</i> c.1381G>T [p.Glu461Ter]	rs587782159	1
	<i>BRCA2</i> c.1813del	rs80359306	2
	<i>BRCA2</i> c.2808_2811del	rs80359351	1
	<i>BRCA2</i> c.7806-1G>C	rs81002860	1
	<i>BRCA2</i> c.8140C>T [p.Gln2714Ter]	rs80359058	1
	<i>BRCA2</i> c.8269G>T [p.Glu2757Ter]	—	1
	<i>CHEK2</i> c.817_818del	rs1474786480	2
	<i>CHEK2</i> c.444+1G>A	rs121908698	1
	<i>CHEK2</i> c.592+3A>T	rs587782849	1
	<i>NBN</i> c.2140C>T [p.Arg714Ter]	rs730881864	1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

более раза в изучаемой выборке) составили 67/98 (68 %); при этом рекуррентные аллели преобладали как среди мутаций *BRCA1* (76 % всех вариантов), так и *BRCA2* (76 %). Наиболее распространенными патогенными вариантами *BRCA1* являлись аллели с.66dup, с.115T>C [p.Cys39Arg], с.4709del; *BRCA2* – p.Gln3299Ter, с.5621_5624del. Среди других генов повторяющимся был только один патогенный вариант – *CHEK2* с.817_818del [rs1474786480]. Для некоторых вариантов была продемонстрирована выраженная этническая специфичность. В частности, у пациенток лезгинского происхождения преобладал аллель *BRCA1* с.66dup (7/12 (58 %) всех вариантов *BRCA1/2* в данной этнической группе), у даргинок – *BRCA1* с.4709del (4/12 (33 %)). У пациенток аварской группы выявлено несколько частых вариантов, все они относились к гену *BRCA2*: p.Gln3299Ter (8/21 (38 %) всех вариантов *BRCA1/2* у аварцев), с.5621_5624del (5/21 (24 %)), p.Arg2659Lys (3/21 (14 %)). У лакцев также наблюдался founder-эффект в отношении гена *BRCA2*: все случаи мутаций *BRCA1/2* были представлены одним аллелем *BRCA2* с.429del. Один из относительно частых вариантов *BRCA1*, p.Cys39Arg, встречался у представительниц нескольких народностей: кумыков, аварцев, даргинцев. У пациенток табасаранского происхождения патогенные варианты не выявлены.

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой первый систематический анализ спектра патогенных аллелей генов *BRCA1* и *BRCA2* у представительниц наиболее многочисленных этнических групп Дагестана. В результате тестирования случаев РМЖ и РЯ мы выявили несколько этноспецифических founder-аллелей. Для гена *BRCA1* это «лезгинский» (с.66dup) и «даргинский» (с.4709del) аллели. Вариант *BRCA1* с.66dup встречается у пациенток из Северной Европы (Нидерланды, Бельгия), а также в Пакистане, но, учитывая, что население этих стран не имеет генетического или этнолингвистического родства с лезгинами, можно предположить независимое происхождение этой мутации в изучаемой группе [16]. «Даргинский» вариант ранее не описан в литературе и отсутствует в популяционных базах данных. В аварской выборке, напротив, отмечен выраженный founder-эффект для патогенных аллелей гена *BRCA2*: доминирующими аллелями являются с.5621_5624del, p.Arg2659Lys и p.Gln3299Ter, в совокупности составляющие 70 % всех выявленных в этой группе патогенных вариантов. Транскирующий вариант p.Gln3299Ter ранее описан у чеченских пациенток [6]. Кроме того, в ходе работы дважды обнаружен аллель *BRCA1* с.3629_3630del, также известный как «чеченский» founder-вариант [6]. Эти наблюдения, по-видимому, отражают определенное родство народов, говорящих на языках нахско-

дагестанской семьи. У пациенток лакской группы также выявлен повторяющийся вариант *BRCA2* с.429del, обнаруженный у трех из четырех пациенток – носительниц РМЖ/РЯ-ассоциированных вариантов. У кумыков в спектре повреждений преобладают варианты *BRCA1*, в частности гипоморфные миссенс-варианты в RING-домене – p.Cys39Arg и p.Cys64Tyr. У пациенток-табасаранок (лезгиноязычный этнос) патогенные варианты не выявлены, что, однако, может быть связано с малочисленностью исследованной группы. Стоит отметить, что в отличие от некоторых других народностей, проживающих на Северном Кавказе, для представителей дагестанских этносов не характерна циркуляция частых «славянских» аллелей *BRCA1* [17]. Вклад крупных перестроек (LGR, large gene rearrangement) в спектр мутаций также относительно низок: обнаружено всего два случая носительства этих повреждений, по одному в каждом из генов *BRCA1* и *BRCA2*.

В данной работе идентифицировано 12 случаев носительства патогенных вариантов других известных РМЖ-ассоциированных генов, среди которых повторяющимся был только один вариант *CHEK2* с.817_818del. Еще один вариант *CHEK2*, выявленный в данном исследовании, с.592+3A>T, по нашим наблюдениям, распространен у разных народов Северного Кавказа (данные не опубликованы). Частота патогенных аллелей *PALB2* в группе РМЖ составила 0,7 %, что сравнимо с исследованием распространенности мутаций в этом гене у представительниц славянского этноса [18].

Ограничением настоящего исследования является отсутствие точных данных об этнической принадлежности значительной части пациенток с РЯ, что обусловлено особенностями формирования выборки: большинство образцов были получены из архива Республиканского патологоанатомического бюро без полных клинико-демографических данных. Кроме того, интерпретацию полученных результатов осложняет вариабельная пенетрантность мутаций в различных доменах генов *BRCA1/2* в отношении рисков развития РМЖ и РЯ [19, 20]. Это может влиять на наблюдаемый спектр мутаций в зависимости от численного состава исследуемых групп, клинических характеристик включенных пациенток и пропорционального соотношения РМЖ и РЯ в каждой этнической группе. Тем не менее самые частые аллели, персистенция которых наблюдается в Дагестане, в нашем исследовании встречались как у пациенток с РМЖ, так и с РЯ, без заметного преобладания в той или иной группе.

Этническая специфика спектра патогенных аллелей генов предрасположенности к РМЖ/РЯ может определять особенности клинических проявлений заболевания. Многочисленные исследования демонстрируют четкую связь между генетическим статусом и молекулярно-биологическими характеристиками опухолей. Так,

известно, что *BRCA1*-ассоциированные карциномы молочной железы в подавляющем большинстве являются трижды негативными, в то время как для носителей патогенных аллелей *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* характерно преобладание рецептор-позитивных новообразований [18, 20–22]. Существенные различия отмечены и в отношении орган-специфических рисков. Например, кумулятивный риск развития РЯ к 80 годам для носителей *BRCA1* более чем вдвое превышает аналогичный показатель для *BRCA2*. Для ПМЖ кумулятивные риски сопоставимы (60–70 %), однако для *BRCA1* пик заболеваемости приходится на более молодой возраст (медиана возраста на 5–8 лет меньше) [23, 24]. Результаты настоящего исследования согласуются с этими наблюдениями и демонстрируют довольно убедительную возрастную стратификацию частоты выявления патогенных вариантов. В группе ПМЖ значимые различия в частоте мутаций *BRCA1* проявились у пациенток до 40 лет и старше 40 лет, а *BRCA2* – до 50 и старше 50 лет. У больных РЯ наблюдалась сильная ассоциация

с молодым возрастом у носительниц вариантов *BRCA1*, но не *BRCA2*. Отметим, что в нашем исследовании значимое преобладание патогенных аллелей *BRCA1* наблюдалось у лезгинок, тогда как у аваров значительно чаще встречаются патогенные аллели *BRCA2*. Эти различия могут иметь практическое значение для разработки этноспецифических алгоритмов генетического тестирования и профилактических мероприятий.

Современные геномные технологии позволяют оценить распространенность патогенных аллелей в различных популяциях. Установление founder-эффекта в той или иной этнической группе имеет важные практические последствия для организации молекулярно-генетического тестирования. Использование простых методик на основе ПЦР для определения частых этноспецифических мутаций позволяет снизить стоимость диагностики, внедрить тестирование в региональных лабораториях, снизив тем самым нагрузку на федеральные центры, и способствовать более быстрому принятию клинических решений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daly M.B., Pal T., Maxwell K.N., Churpek J., Kohlmann W., Al Hilali Z., Arun B., Buys S.S., Cheng H., Domchek S.M., Friedman S., Giri V., Gogins M., Hagemann A., Hendrix A., Hutton M.L., Karlan B.Y., Kassem N., Khan S., Khoury K., Kurian A.W., Laronga C., Mak J.S., Mansour J., McDonnell K., Menendez C.S., Merajver S.D., Norquist B.S., Offit K., Rash D., Reiser G., Senter-Jamieson L., Shannon K.M., Visvanathan K., Welborn J., Wick M.J., Wood M., Yurgelun M.B., Dwyer M.A., Darlow S.D. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(10): 1000–1010. doi: 10.6004/jncn.2023.0051.
2. Arnon J., Zick A., Maoz M., Salaymeh N., Gugenheim A., Marouani M., Mor E., Hamburger T., Saadi N., Elia A., Ganz G., Fahham D., Meirovitz A., Kadouri L., Meiner V., Yablonski-Peretz T., Shkedi-Rafid S. Clinical and genetic characteristics of carriers of the TP53 c.541C>T, p.Arg181Cys pathogenic variant causing hereditary cancer in patients of Arab-Muslim descent. *Fam Cancer*. 2024; 23(4): 531–42. doi: 10.1007/s10689-024-00391-2.
3. El Biad O., Laraqui A., El Boukhrissi F., Mounjid C., Lamsisi M., Bajjou T., Elannaz H., Lahlou A.I., Kouach J., Bencheikroune K., Oukabli M., Chahdi H., Ennaji M.M., Tanz R., Sbitti Y., Ichou M., Ennibi K., Badaoui B., Sekhsokh Y. Prevalence of specific and recurrent/founder pathogenic variants in *BRCA* genes in breast and ovarian cancer in North Africa. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 208. doi: 10.1186/s12885-022-09181-4.
4. Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., Tanas A., Kazakova S., Zhevalova A., Khrapov E., Subbotin S., Mishukova O., Kekeeva T., Demidova I., Filipenko M. A spectrum of *BRCA1* and *BRCA2* germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 197(2): 387–95. doi: 10.1007/s10549-022-06782-2.
5. Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., Romanko A.A., Ni V.I., Bakaeva E.K., Gorustovich O.A., Bizin I.V., Imyaninov E.N. Founder vs. non-founder *BRCA1/2* pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations. *Fam Cancer*. 2023; 22(1): 19–30. doi: 10.1007/s10689-022-00296-y.
6. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., Kuligina E.S., Romanko A.A., Aleksakhina S.N., Belysheva Y.V., Belogubova E.V., Stepanov I.A., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Khamgokov Z.M., Kadyrova A.O., Pirmagomedov A.S., Bolieva M.B., Epkhiev A.A., Tsutsaev A.K., Chakhieva M.D., Khabrieva K.M., Khabriev I.M., Murachuev M.A., Buttaeva B.N., Baboshkina L.S., Bayramkulova F.I., Katchiev I.R., Alieva L.K., Raskin G.A., Orlov S.V., Khachmamuk Z.K., Levonyan K.R., Gichko D.M., Kirtbaya D.V., Degtyariov A.M., Sultanova L.V., Musayeva H.S., Belyaev A.M., Imyaninov E.N. Ethnicity-specific *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, and *ATM* pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat*. 2024; 203(2): 307–15. doi: 10.1007/s10549-023-07135-3.
7. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. 5 Том. Национальный состав и владение языками. 5.1. Национальный состав населения Республики Дагестан. [Results of the 2020 All-Russian Population Census. Volume 5. Ethnic Composition and Language Proficiency. 5.1. Ethnic Composition of the Population of the Republic of Dagestan (in Russian)]. [Internet]. [cited 30.05.2025]. URL: <https://05.rosstat.gov.ru/itogi>.
8. Абдусаламов М.П.Б. История Дагестана. Курс лекций. Учебное пособие для студентов. Махачкала, 2016. 73 с. [Abdusalomov M.P.B. History of Dagestan. Makhachkala, 2016. 73 p. (in Russian)].
9. Агларов М.А. Этногенез в свете политантропологии и этнонимии в Дагестане. Махачкала, 2013. 143 с. [Aglarov M.A. Ethnogenesis in the light of political anthropology and ethnonymy in Dagestan. Makhachkala, 2013. 143 p. (in Russian)].
10. Bardakov S.N., Deev R.V., Magomedova R.M., Umakhanova Z.R., Allamand V., Gartoux C., Zulfugarov K.Z., Akhmedova P.G., Tsargush V.A., Titova A.A., Mavlikeev M.O., Zorin V.L., Chernets E.N., Dalgatov G.D., Konovalov F.A., Isaev A.A. Intrafamilial Phenotypic Variability of Collagen VI-Related Myopathy Due to a New Mutation in the COL6A1 Gene. *J Neuromuscul Dis*. 2021; 8(2): 273–85. doi: 10.3233/JND-200476.
11. Semenova N.A., Kurkina M.V., Marakhonov A.V., Dadali E.L., Taran N.N., Strokova T.V. A novel mutation in the PEX26 gene in a family from Dagestan with members affected by Zellweger spectrum disorder. *Mol Genet Metab Rep*. 2021; 27: 100754. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100754.
12. Руденская Г.Е., Бостанова Ф.М., Медведева А.С., Лотник Е.Е., Чаусова П.А., Шагина О.А. Редкий наследственный синдром Сиддики и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124(12): 171–76. [Rudenskaya G.E., Bostanova F.M., Medvedeva A.S., Lotnik E.E., Chausova P.A., Shchagina O.A. A case of rare hereditary Siddiqi syndrome with novel neuropsychiatric signs. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024; 124(12): 171–76. (in Russian)]. doi: 10.17116/jnevro.2024124121171. EDN: DRLNIJ.
13. Bardakov S.N., Deev R.V., Isaev A.A., Khromov-Borisov N.N., Kopylov E.D., Savchuk M.R., Pushkin M.S., Presnyakov E.V., Magomedova R.M., Achmedova P.G., Umakhanova Z.R., Kaimonov V.S., Musatova E.V., Blagodatikh K.A., Tveleneva A.A., Sofronova Y.V., Yakovlev I.A. Genetic screening of an endemic mutation in the *DYSF* gene in an isolated, mountainous population in the Republic of Dagestan. *Mol Genet Genomic Med*. 2023; 11(10): 2236. doi: 10.1002/mgg3.2236.
14. Voskoboeva E., Semyachkina A., Miklyaev O., Gamzatova A., Mikhaylova S., Vashakmadze N., Baydakova G., Omzar O., Pichkur N., Zakharova E., Kutsev S. Epidemiology and Genetics of Mucopolysaccharidosis Type VI in Russia. *Front Mol Biosci*. 2022; 8: 780184. doi: 10.3389/fmolb.2021.780184.
15. Божикова В.П., Хашиев З.Х., Уманская Т.М. Сравнение частоты и мутационного спектра GJB2-связанных нарушений слуха у детей Дагестана и европейской части России. Биофизика. 2010; 55(3): 514–25. [Bozhikova V.P., Khashaev Z.Kh., Umanskaia T.M. Frequency and the mutation spectrum of GJB2-related disorders of hearing in children from Dagestan as compared with the central European part of Russia. Biophysics. 2010; 55(3): 514–25. (in Russian)]. EDN: MVKFGP.

16. Rebbeck T.R., Friebel T.M., Friedman E., et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018; 39(5): 593–620. doi: 10.1002/humu.23406.
17. Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., Венина А.Р., Романько А.А., Пирмагомедов А.Ш., Кадырова А.О., Белогубова Е.В., Джеус Е.И., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM и TP53 у пациенток с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии. *Вопросы онкологии*, 2024; 70(6): 1150–56. [Khamgokov Z.M., Zagrebina F.A., Yanus G.A., Venina A.R., Romanko A.A., Pirmagomedov A.Sh., Kadyrova A.O., Belogubova E.V., Dzheus E.I., Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Spectrum of BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM and TP53 mutations in breast and ovarian cancer patients from Kabardino-Balkaria. *Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1150–56. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156. EDN: JVWEGD.
18. Preobrazhenskaya E.V., Shleykina A.U., Gorustovich O.A., Martianov A.S., Bizin I.V., Anisimova E.I., Sokolova T.N., Chuinyshena S.A., Kuligina E.S., Togo A.V., Belyaev A.M., Ivantsov A.O., Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer*. 2021; 148(1): 203–10. doi: 10.1002/ijc.33317.
19. Solsky I., Chen J., Rebbeck T.R. Precision prophylaxis: Identifying the optimal timing for risk-reducing salpingo-oophorectomy based on type of BRCA1 and BRCA2 cluster region mutations. *Gynecol Oncol*. 2020; 156(2): 363–76. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.036.
20. Akamandisa M.P., Boddicker N.J., Yadav S., Hu C., Hart S.N., Ambrosone C.B., Anton-Culver H., Auer P.L., Bodelon C., Burnside E.S., Chen F., Eliassen A.H., Goldgar D.E., Haiman C., Hodge J.M., Huang H., John E.M., Karam R., Lacey J.V., Lindstrom S., Martinez M.E., Na J., Neuhausen S.L., O'Brien K.M., Olson J.E., Pal T., Palmer J.R., Patel A.V., Pesaran T., Polley E.C., Richardson M.E., Ruddy K.J., Sandler D.P., Teras L.R., Trentham-Dietz A., Vachon C.M., Weinberg C., Winham S.J., Yao S., Zirpoli G., Kraft P., Weitzel J.N., Domchek S.M., Couch F.J., Nathanson K.L. Association of gene variant type and location with breast cancer risk in the general population. *Ann Oncol*. 2025; 36(8): 954–63. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.010.
21. Schwartz C.J., Khorsandi N., Blanco A., Mukhtar R.A., Chen Y.Y., Krings G. Clinicopathologic and genetic analysis of invasive breast carcinomas in women with germline CHEK2 variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2024; 204(1): 171–79. doi: 10.1007/s10549-023-07176-8.
22. Toss A., Tenedini E., Piombino C., Venturelli M., Marchi I., Gasparini E., Barbieri E., Razzaboni E., Domati F., Caggia F., Grandi G., Combi F., Tazzioli G., Dominici M., Tagliafico E., Cortesi L. Clinicopathologic Profile of Breast Cancer in Germline ATM and CHEK2 Mutation Carriers. *Genes (Basel)*. 2021; 12(5): 616. doi: 10.3390/genes12050616.
23. Dejaegher K., Nevelsteen I., Han S., Verhoeven J., Wildiers H., Punie K. Hereditary breast cancer beyond BRCA: clinicopathological characteristics and long-term outcomes. *Fam Cancer*. 2025; 24(2): 54. doi: 10.1007/s10689-025-00478-4.
24. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402–16. doi: 10.1001/jama.2017.7112.

Поступила/Received 25.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 28.10.2025

Принята к публикации/Accepted 09.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ибрагимбекова Марина Мурадовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, Дагестанский государственный медицинский университет; гинеколог, ООО «Клиника Медицина», (г. Махачкала, Россия). ORCID: 0000-0003-4176-3373.

Мурачуев Мирза Ажубович, маммолог, Республиканский онкологический центр (г. Махачкала, Россия). SPIN-код: 2111-0786.

Янус Григорий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике, НИЦ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Буттаева Бэлла Насрединовна, начальник, ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро» (г. Махачкала, Россия).

Романько Александр Андреевич, младший научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

Ломакова Александра Евгеньевна, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Белогубова Евгения Витальевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2658-3860.

Преображенская Елена Васильевна, научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7800-013X.

Семина Мария Вячеславовна, младший научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

Суспицын Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ибрагимбекова Марина Мурадовна: разработка концепции научной работы, получение и анализ данных.

Мурачуев Мирза Ажубович: разработка концепции научной работы, получение данных.

Янус Григорий Аркадьевич: написание черновика статьи.

Буттаева Бэлла Насрединовна: получение данных.

Романько Александр Андреевич: получение данных.

Ломакова Александра Евгеньевна: получение данных.

Белогубова Евгения Витальевна: получение данных.

Преображенская Елена Васильевна: анализ данных.

Семина Мария Вячеславовна: анализ данных.

Суспицын Евгений Николаевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Соколенко Анна Петровна: интерпретация данных, написание черновика статьи.

Имянитов Евгений Наумович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ [21-75-30015].

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.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68), протокол № 20/25 от 23.01.20.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Marina M. Ibragimbekova, MD, Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculties of Pediatrics, Dentistry and Preventive Medicine, Dagestan State Medical University; Gynecologist, LLC Clinic Medicine (Makhachkala, Russia). ORCID: 0000-0003-4176-3373.

Mirza A. Murachuev, MD, Mammologist, Republican Cancer Center (Makhachkala, Russia).

Grigory A. Yanus, MD, PhD, Researcher, Scientific Laboratory of Molecular Oncology, Saint Petersburg Pediatric Medical University; Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics with an extended ecogenetics group, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Bella N. Buttaeva, Chief, Republican Bureau of Pathology (Makhachkala, Russia).

Alexandr A. Romanko, Junior Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

Alexandra E. Lomakova, Laboratory Research Assistant, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia).

Evgenia V. Belogubova, PhD, Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2658-3860.

Elena V. Preobrazhenskaya, Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7800-013X.

Maria V. Syomina, Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

Evgeny N. Suspitsin, MD, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina M. Ibragimbekova: conceptualization, data acquisition and analysis.

Mirza A. Murachuev: conceptualization, data acquisition.

Grigory A. Yanus: writing: original draft preparation.

Bella N. Buttaeva: data acquisition.

Alexandr A. Romanko: data acquisition.

Alexandra E. Lomakova: data acquisition.

Evgenia V. Belogubova: data acquisition.

Elena V. Preobrazhenskaya: data analysis.

Maria V. Syomina: data analysis.

Evgeny N. Suspitsin: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Anna P. Sokolenko: data analysis, writing a draft manuscript.

Evgeny N. Imyaninov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

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

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation [grant number 21-75-30015].

Conflict of interests

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

Compliance with Ethical Standards

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

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гуров Е.А., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Студенников А.Е., Елисейкин А.М., Захаров В.Н., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Комплексная иммуно-гормональная оценка риска возникновения рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 70–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-70-81
For citation: Glushkov A.N., Polenok E.G., Gurov E.A., Gordееva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Studennikov A.E., Eliseikin A.M., Zakharov V.N., Antonov A.V., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Kolpinsky G.I. Comprehensive immuno-hormonal assessment of the risk of breast cancer in postmenopausal women. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 70–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-70-81

КОМПЛЕКСНАЯ ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

А.Н. Глушков¹, Е.Г. Поленок¹, Е.А. Гуров¹, Л.А. Гордеева¹, С.А. Мун¹,
М.В. Костянко², А.Е. Студенников¹, А.М. Елисейкин¹, В.Н. Захаров³,
А.В. Антонов³, П.В. Байрамов³, Н.Е. Вержбицкая³, Г.И. Колпинский^{4,5}

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»

Россия, 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6

³ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»

Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35

⁴ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского»

Россия, 650066, г. Кемерово, пр-т Октябрьский, 53/1

⁵ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Аннотация

Цель исследования – определение индивидуальных комбинаций содержания в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg), антител классов А и G против Bp, E2 и Pg, и антиидиотипических антител класса G к E2 и Pg, значимо ассоциированных с возникновением рака молочной железы (РМЖ) у женщин в постменопаузе. **Материал и методы.** Обследовались 763 некурящие женщины: 206 здоровых и 557 больных РМЖ I стадии до начала лечения. Содержание в сыворотке гормонов и антител определяли с помощью конкурентного и неконкурентного иммуноферментных методов соответственно. CART-анализ (Classification and Regression Trees) полученных результатов выполняли с помощью программы Statistica 13.0. **Результаты.** Определены 7 групп в дереве решений по индивидуальным комбинациям IgG₂-E2, E2, IgA₁-E2, Pg и IgG₁-Bp, значимо ассоциированным с риском РМЖ. Высокие уровни E2 в комбинации с высокими уровнями IgG₁-Bp чаще обнаруживали у больных РМЖ, чем у здоровых женщин (54,2 vs 26,7 %; p<0,001; OR=3,3 [2,3–4,7]), так же как и низкие уровни Pg в комбинации с низкими уровнями IgG₁-Bp и со средними уровнями IgG₂-E2 (9,9 vs 3,9 %; p=0,01; OR=2,7 [1,3–5,8]). В остальных 5 группах различные комбинации высоких и низких уровней исследованных факторов встречались чаще (72,4 %) у здоровых женщин, чем у больных РМЖ (36,4%). Содержание в сыворотке E2 и Pg не связано с уровнями исследованных антител и анти-антител. Уровни антиидиотипических антител не коррелировали с уровнями соответствующих идиотипических антител. **Заключение.** Влияние E2 и Pg на возникновение РМЖ проявлялось только в комбинациях с IgG₂-E2, IgA₁-E2 и IgG₁-Bp. Анализ антител против E2, Pg и Bp и соответствующих анти-антител рекомендуется для исследования иммунологических механизмов возникновения химически индуцированных гормонозависимых опухолей у человека.

Ключевые слова: антитела, эстрадиол, прогестерон, бензо[а]пирен, рак молочной железы.

COMPREHENSIVE IMMUNO-HORMONAL ASSESSMENT OF THE RISK OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSEAL WOMEN

A.N. Glushkov¹, E.G. Polenok¹, E.A. Gurov¹, L.A. Gordeeva¹, S.A. Mun¹,
M.V. Kostyanko², A.E. Studennikov¹, A.M. Eliseikin¹, V.N. Zakharov³,
A.V. Antonov³, P.V. Bayramov³, N.E. Verzhbitskaya³, G.I. Kolpinsky^{4,5}

¹Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS
10, Leningradsky Pr., Kemerovo, 650065, Russia

²Kemerovo State University
6, Krasnaya St., Kemerovo, 650000, Russia

³Kuzbass Clinical Oncology Center named after M.S. Rappoport
35, Volgogradskaya St., Kemerovo, 650036, Russia

⁴Clinical Consultative and Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky
53/1, Oktyabrsky Pr., Kemerovo, 650066, Russia

⁵Kemerovo State Medical University
22A, Voroshilova St., Kemerovo, 650056, Russia

Abstract

The study aimed to determine the personal combinations of blood serum estradiol and progesterone (E2 and Pg), classes A and G antibodies against E2, Pg and Benzo[a]pyrene (IgA₁-E2, IgA₁-Pg, IgA₁-Bp; IgG₁-E2, IgG₁-Pg, IgG₁-Bp), class G antiidiotypic antibodies to E2 and Pg (IgG₂-E2, IgG₂-Pg) levels associated with breast cancer in postmenopausal women. **Material and Methods.** There were investigated 763 non-smoking women: 206 healthy and 557 breast cancer patients (BCP) with I stage BC before treatment. The blood serum levels of hormones and antibodies were studied using competitive and non-competitive enzyme immunoassay, respectively. Statistical analysis of the results was performed using Statistica 13.0 Software, Classification and Regression Trees (CART-analysis). **Results.** There were revealed 7 groups according to personal combinations of IgG₂-E2, E2, IgA₁-E2, Pg, and IgG₁-Bp associated with BC risk. High E2 levels in combination with high IgG₁-Bp levels were revealed in 54.2 % of BCP vs 26.7 % of healthy women ($p < 0.001$; OR=3.3 [2.3–4.7]). Low Pg levels in combination with low IgG₁-Bp levels and average IgG₂-E2 levels were more often found in BCP than in healthy women (9.9 % vs 3.9 %; $p = 0.01$; OR=2.7 [1.3–5.8]). The various combinations of high and low levels of studied factors in others 5 groups were found in 72.4 % of healthy women and in 36.4 % of BCP. Concentrations of E2 and Pg were not correlated with studied antibodies and anti-antibodies levels. Levels of antiidiotypic antibodies were not associated with corresponding idiotypic antibodies. **Conclusion.** The effect of E2 and Pg on breast cancer development was demonstrated only in combination with IgG₂-E2, IgA₁-E2, and IgG₁-Bp. Immunoassay of antibodies and anti-antibodies to E2, Pg and Bp is recommended for research of chemical induced hormone-dependent human carcinogenesis.

Key words: antibodies, estradiol, progesterone, benzo[a]pyrene, breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается основной онкологической патологией женского населения РФ и других стран [1, 2]. Несмотря на рост заболеваемости, смертность от РМЖ снижается благодаря ее раннему выявлению и повышению эффективности лечения. Для снижения заболеваемости продолжается поиск медикаментозных средств профилактики РМЖ, в частности среди селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов ароматазы [3–6]. Одной из основных проблем, сдерживающих развитие этого направления, является отсутствие надежных показаний для их применения у здоровых женщин – информативных критериев риска возникновения РМЖ. Использование таких критериев позволило бы повысить эффективность раннего выявления РМЖ и снизить заболеваемость благодаря на-

значению химиопрофилактических средств при минимизации осложнений. В случаях семейного РМЖ рекомендуется анализ мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PLB2*, *CHEK2*, *ATM* [7] наряду с оценкой образа жизни, гормонального статуса, денситометрией молочной железы и других факторов. Для мультифакторных РМЖ необходимы дополнительные фенотипические предикторы.

Основанием для поиска таких предикторов являлись хорошо известные данные о ключевом значении в канцерогенезе молочной железы генотоксических метаболитов химических канцерогенов окружающей среды, в частности бензо[а]пирена (Bp) и эндогенного эстрадиола (E2). Обнаружены ассоциации образования ДНК-аддуктов этих низкомолекулярных соединений с риском возникновения РМЖ [8–12]. Будучи ковалентно связанными с макромолекулярными носителями,

метаболиты Вр и Е2 становятся гаптенами, способными индуцировать синтез соответствующих специфических антител. У больных РМЖ обнаружены повышенные уровни антител против Вр и Е2 по сравнению со здоровыми женщинами [13].

Вместе с тем, известны взаимоусиливающие эффекты Вр и Е2 на клетки молочной железы. Некоторые метаболиты Вр проявляли эстрогеновую или антиэстрогеновую активность, в частности, индуцировали или угнетали активность β -галактозидазы, связываясь с ER [14]. Е2 стимулировал образование Вр-ДНК аддуктов в ER экспрессирующих клетках линии MCF-7 при их обработке совместно с Вр [15]. Нами обнаружены прямые корреляции между уровнями антител против Вр и Е2 в сыворотке здоровых женщин и больных РМЖ, однако одновременно высокие их уровни встречались чаще у больных РМЖ, чем у здоровых лиц [16]. Очевидно, совместные специфичные иммунные реакции на указанные соединения отражают их участие в канцерогенезе молочной железы и одновременное образование ДНК-аддуктов с Вр и Е2.

В сыворотке больных РМЖ выявлены антитела против рецепторов ER α в больших количествах, чем у здоровых женщин [17], а также антиидиотипические антитела, специфичные к моноклональным антителам против Е2 и Pg, модулирующие содержание этих гормонов у здоровых женщин больше, чем у больных РМЖ [18].

Таким образом, в работах показано потенциальное значение антител против Вр, Е2 и Pg, а также антиидиотипических анти-антител к Е2 и Pg в определении риска возникновения РМЖ. Однако при этом антитела разных классов иммуноглобулинов описаны по отдельности; не учитывалось участие самих гормонов в совокупности с антителами в индукции РМЖ; проводилось сравнение здоровых женщин со всей когортой больных РМЖ, а не с больными в начальных стадиях опухолевого роста, что было не совсем корректно в поисках информативных предикторов РМЖ. Очевидно, что результирующая оценка взаимосвязей перечисленных факторов с риском возникновения РМЖ зависит от индивидуальных комбинаций их содержания в сыворотке крови здоровых женщин. При одновременном участии в канцерогенезе молочной железы стимулирующее или угнетающее действие одних может нивелироваться или усиливаться влиянием других. В итоге комбинации только некоторых из исследуемых факторов могут оказываться значимо ассоциированными с риском РМЖ.

Для оценки комбинированного влияния стероидных гормонов, идиотипических и антиидиотипических гормон-специфических антител и антител против химических канцерогенов окружающей среды целесообразно обследовать здоровых и больных РМЖ в постменопаузе, чтобы исключить циклические колебания гормонального статуса,

и использовать CART-анализ (Classification and Regression Trees Analysis), применяемый в онкологии для решения подобных диагностических задач [19].

Цель исследования – определение индивидуальных комбинаций содержания в сыворотке крови Е2 и Pg; антител классов А и G против Вр, Е2 и Pg; антиидиотипических антител класса G к Е2 и Р, значимо ассоциированных с возникновением РМЖ у женщин в постменопаузе.

Материал и методы

Исследовали сыворотку крови 763 некурящих женщин в постменопаузе. Из них 206 условно здоровых женщин, составивших группу сравнения (возраст – $57,7 \pm 5,8$ года), и 557 женщин, больных РМЖ I стадии (возраст – $65,6 \pm 8,0$ лет). Все женщины исследуемой группы поступали в Кузбасский онкологический диспансер, г. Кемерово, с первично установленным диагнозом: Инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа. При дальнейшем обследовании у них были выявлены следующие молекулярно-биологические подтипы РМЖ: люминальный А – 48,7 %, люминальный В HER2 отрицательный – 40,9 %, люминальный В HER2 положительный – 1,4 %, HER2 положительный нелюминальный – 0,7 %, трижды негативный фенотип – 7,4 %. Все больные ранее не получали специального противоопухолевого лечения, в том числе гормонотерапию. В группу сравнения были отобраны женщины по следующим критериям: отсутствие какого-либо злокачественного новообразования, патологии молочной железы, некурящие, проживающие на территории Кемеровской области.

Содержание в сыворотке стероидных гормонов определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкциям. Идиотипические антитела классов А и G против Вр, Е2 и Pg (IgA₁-Вр, IgA₁-Е2, IgA₁-Pg, IgG₁-Вр, IgG₁-Е2, IgG₁-Pg) исследовали с помощью ELISA [20], используя адсорбированные на пластике конъюгаты указанных гаптенов с бычьим сывороточным альбумином и проявляя связавшиеся иммуноглобулины козьими антителами против IgA и IgG человека, меченными пероксидазой хрена (Invitrogen, США). Антиидиотипические антитела класса G, специфичные к Е2 и Pg (IgG₂-Е2, IgG₂-Pg), определяли с помощью ELISA [20], используя адсорбированные на пластике моноклональные антитела против Е2 и Pg в наборах «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) в качестве антигенов и пероксидазные конъюгаты козьих антител против IgG человека. В представленной работе не исследовали содержание в сыворотке крови других иммунологических факторов, потенциально участвующих в канцерогенезе молочной железы: антиидиотипических антител

к Bp (IgA₂-Bp и IgG₂-Bp) и антиидиотипических антител класса А к E2 и Pg (IgA₂-E2 и IgA₂-Pg).

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA). В базу данных были внесены показатели уровней исследованных антител (условные единицы, у.е.) и содержание гормонов (pmol/L) от здоровых женщин и больных РМЖ. Наблюдаемый дисбаланс выборок (соотношение 1:2,7) потребовал стратифицированного разделения данных на обучающую (608 наблюдений: 164 здоровые женщины и 444 больных РМЖ) и тестовую (154 наблюдения: 41 здоровая женщина и 113 больных РМЖ) выборки в пропорции 80:20 %. Для коррекции дисбаланса исключительно к обучающим данным применена техника SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique) с использованием библиотеки imbalanced-learn (Python 3.11) при параметре k_neighbors=5, что позволило синтезировать 280 дополнительных образцов миноритарного класса и сформировать сбалансированную обучающую выборку объемом 890 наблюдений (445 здоровых лиц и 445 больных РМЖ), тогда как тестовая выборка (n=154) сохранила исходный дисбаланс. На обработанных обучающих данных с использованием 10 потенциальных предикторов (8 иммунологических и 2 гормональных показателя) построено CART-дерево (Classification and Regression Trees) в программной среде Statistica 13.0 (модуль «Многомерные деревья классификации») со

следующими параметрами: критерий ветвления – индекс Джини, минимальное число объектов в терминальном узле – 15, максимальная глубина дерева – 7 уровней. Для оценки различий между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации, т.к. распределение полученных показателей носило ненормальный характер согласно W-критерию Шапиро–Уилка. Критический уровень значимости – $p < 0,05$. Ассоциации исследуемых показателей с риском возникновения РМЖ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости.

Результаты

Результаты моделирования распределения здоровых женщин и больных РМЖ в соответствии с определенными параметрами исследованных 10 факторов сыворотки крови («дерево решений» по CART-анализу) представлены на рис. 1. Построенное CART-дерево достигло глубины 5 уровней с образованием 7 терминальных узлов, демонстрируя сложную иерархию иммунологических и гормональных маркеров. Анализ ветвления показал, что начальное разделение в корневом узле определялось уровнем IgG₁-Bp с пороговым значением 7,6 у.е. Одна часть когорты с IgG₁-Bp ≤ 7,6 у.е. (n=409) направлялась в левую ветвь, а другая с IgG₁-Bp > 7,6 у.е. (n=481) – в правую ветвь дерева. Последующие уровни ветвления последовательно

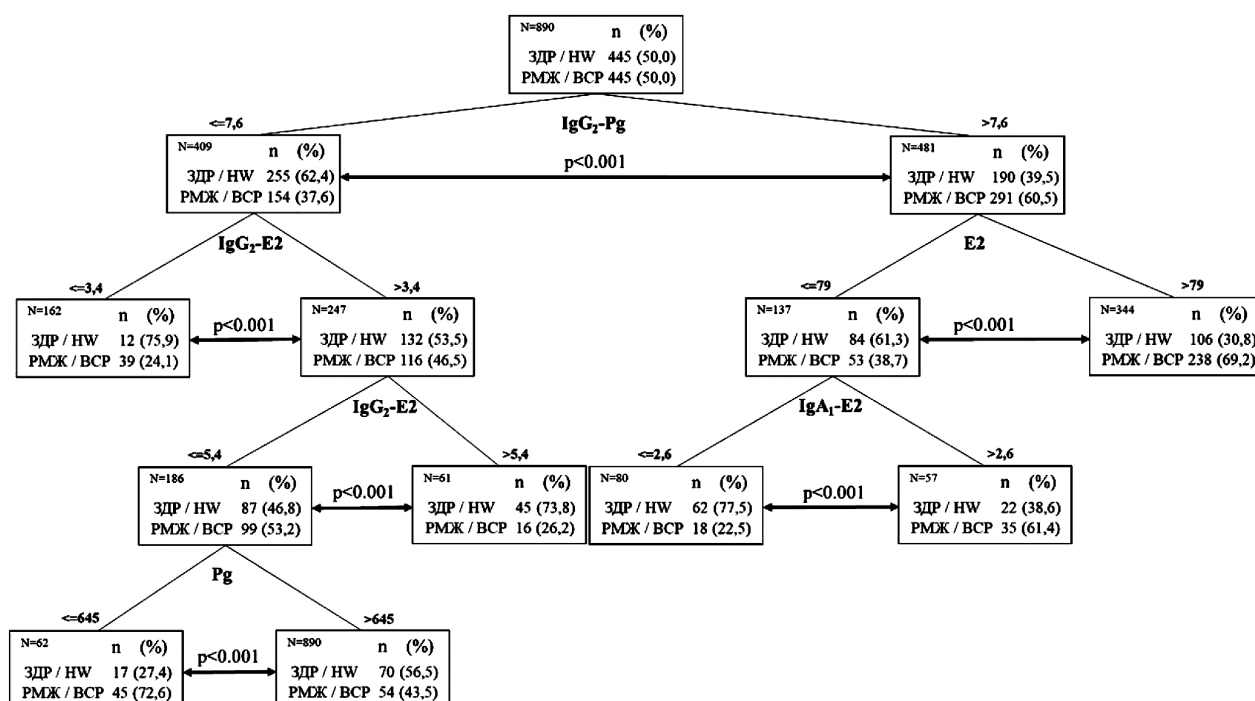


Рис. 1. CART-анализ исследуемых антител и гормонов в сбалансированной обучающей выборке 445 здоровых женщин (ЗДР) и 445 больных раком молочной железы (РМЖ). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. CART-analysis of studied antibodies and hormones in balanced training sampling of 445 healthy women (HW) and 445 breast cancer patients (BCP). Note: created by the authors

вовлекали остальные параметры, учитываемые при построении модели.

Среди 409 женщин с низкими уровнями IgG₁-Bp (≤7,6 у.е.) 62,4 % были здоровыми, а 37,6 % – больными. Дальнейшее их разделение зафиксировано по уровням IgG₂-E2. Среди 162 женщин с низкими уровнями IgG₂-E2≤3,4 у.е. здоровых было 75,9 %, а больных – 24,1 %. Из 247 женщин с высокими уровнями IgG₂-E2>3,4 у.е. 53,4 % было здоровых и 46,6 % – больных. В свою очередь, эта группа разделилась на две с более высокими уровнями IgG₂-E2>5,4 у.е. (61 человек: 73,8 % здоровых и 26,2 % больных) и с IgG₂-E2 в интервале 3,4 – 5,4 у.е. (186 человек: 46,8 % здоровых и 53,2 % больных). Последняя группа состояла из 2 подгрупп, различающихся по содержанию Pg: из 62 человек с низкими Pg≤645 pmol/L здоровых было 27,4 %, а больных – 72,6 %; из 124 человек с высокими Pg>645 pmol/L – 56,5 и 43,5 % соответственно.

Правая ветвь дерева решений с высокими уровнями IgG₁-Bp>7,6 у.е. сначала разделилась по содержанию E2. У 344 человек оно было высоким, >79 pmol/L. Среди них здоровых оказалось 30,8 %, а больных – 69,2 %. Группа с низким содержанием E2≤79 pmol/L разделилась на две подгруппы: с низкими уровнями IgA₁-E2≤2,6 у.е. (80 человек – 77,5 и 22,5 % соответственно) и с высокими уров-

нями IgA₁-E2>2,6 у.е. (57 человек – 38,6 и 61,4 % соответственно).

Таким образом, с помощью CART-анализа выявлены значимые различия между здоровыми женщинами и больными РМЖ по частоте индивидуальных комбинаций 5 из 10 исследованных факторов сыворотки: IgG₁-Bp, IgG₂-E2, E2, Pg и IgA₁-E2. Остальные факторы (IgA₁-Bp, IgG₁-E2, IgA₁-Pg, IgG₁-Pg и IgG₂-Pg) не участвовали в формировании этих различий или их участие было незначительным. Используя этот алгоритм CART-анализа, построили модель распределения здоровых женщин и больных РМЖ с учетом 5 значимых факторов. В результате получили точно такое же распределение (дерево решений), как на рис. 1, а именно: 7 различных индивидуальных комбинаций 5 значимых факторов, по-разному представленных в модели у здоровых лиц и больных РМЖ.

В таблице 1 показано представительство каждой из этих комбинаций в сравниваемых группах. Удельный вес здоровых женщин был выше, чем больных РМЖ (p<0,001, OR=0,3), при наличии в сыворотке крови следующих комбинаций уровней анализируемых факторов: IgG₁-Bp≤7,6 у.е. + IgG₂-E2≤3,4 у.е. (позиция 1); IgG₁-Bp≤7,6 у.е. + IgG₂-E2>5,4 у.е. (позиция 4); IgG₁-Bp>7,6 у.е. + E2≤79 pmol/L + IgA₁-E2≤2,6 у.е. (позиция 5).

Таблица 1/Table 1

Число и частота индивидуальных комбинаций исследованных антител и гормонов по сбалансированной обучающей выборке в CART-анализе у здоровых женщин и больных РМЖ
Number and frequency of revealed personal combinations of studied antibodies and hormones according to balanced training sampling in CART-analysis of healthy women and breast cancer patients

Комбинации антител и гормонов/ Combinations of hormones and antibodies	Здоровые женщины/ Healthy women (n=206)	РМЖ I стадии/ Stage I BC (n=557)	χ ² (p) OR (95 %CI)
1. IgG ₁ -Bp≤7,6 + IgG ₂ -E2≤3,4	123 (27,6 %)	39 (8,8 %)	51,9 (<0,001) 0,3 (0,2–0,4)
2. IgG ₁ -Bp≤7,6 + IgG ₂ -E2 3,4–5,4 + Pg ≤645	17 (3,8 %)	45 (10,1 %)	12,6 (<0,001) 2,8 (1,6–5,0)
3. IgG ₁ -Bp≤7,6 + IgG ₂ -E2 3,4–5,4 + Pg>645	70 (15,7 %)	54 (12,1 %)	2,1 (0,15) 0,7 (0,5–1,1)
4. IgG ₁ -Bp≤7,6 + IgG ₂ -E2>5,4	45 (10,1 %)	16 (3,6 %)	13,8 (<0,001) 0,3 (0,2–0,6)
5. IgG ₁ -Bp>7,6 + E2≤79 + IgA ₁ -E2≤2,6	62 (14,0 %)	18 (4,0 %)	25,4 (<0,001) 0,3 (0,2–0,4)
6. IgG ₁ -Bp>7,6 + E2≤79 + IgA ₁ -E2>2,6	22 (5,0 %)	35 (7,9 %)	2,7 (0,10) 1,6 (0,9–2,8)
7. IgG ₁ -Bp>7,6 + E2>79	106 (23,8 %)	238 (53,5 %)	81,3 (<0,001) 3,7 (2,8–4,9)
χ ² (p) 1–2	42,9 (<0,001)		
1–3	11,3 (<0,001)		
1–4	0,03 (0,87)		
2–3	12,9 (<0,001)		
2–4	24,6 (<0,001)		
3–4	4,5 (0,03)		
5–6	19,6 (<0,001)		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Число и частота индивидуальных комбинаций исследованных антител и гормонов в фактической выборке у здоровых женщин и больных раком молочной железы

Number and frequency of revealed personal combinations of studied antibodies and hormones in real sampling of healthy women and breast cancer patients

Комбинации антител и гормонов/ Combinations of hormones and antibodies	Здоровые женщины/ Healthy women (n=206)	РМЖ I стадии/ Stage I BC (n=557)	χ^2 (p) OR (95 %CI)
1. IgG ₁ -Bp \leq 7,6 + IgG ₂ -E2 \leq 3,4	55 (26,7 %)	49 (8,8 %)	39,4 (<0,001) 0,3 (0,2–0,4)
2. IgG ₁ -Bp \leq 7,6 + IgG ₂ -E2 3,4–5,4 + Pg \leq 645	8 (3,9 %)	55 (9,9 %)	6,4 (0,01) 2,7 (1,3–5,8)
3. IgG ₁ -Bp \leq 7,6 + IgG ₂ -E2 3,4–5,4 + Pg $>$ 645	26 (12,6 %)	62 (11,1 %)	0,19 (0,66) 0,9 (0,5–1,4)
4. IgG ₁ -Bp \leq 7,6 + IgG ₂ -E2 $>$ 5,4	19 (9,2 %)	21 (3,8 %)	7,9 (0,005) 0,4 (0,2–0,7)
5. IgG ₁ -Bp $>$ 7,6 + E2 \leq 79 + IgA ₁ -E2 \leq 2,6	29 (14,1 %)	25 (4,5 %)	19,6 (<0,001) 0,3 (0,2–0,5)
6. IgG ₁ -Bp $>$ 7,6 + E2 \leq 79 + IgA ₁ -E2 $>$ 2,6	14 (6,8 %)	43 (7,7 %)	0,1 (0,78) 1,1 (0,6–2,1)
7. IgG ₁ -Bp $>$ 7,6 + E2 $>$ 79	55 (26,7 %)	302 (54,2 %)	46,3 (<0,001) 3,3 (2,3–4,7)
χ^2 (p) 1–2		25,3 (<0,001)	
1–3		9,7 (0,002)	
1–4		0,15 (0,69)	
2–3		5,0 (0,02)	
2–4		13,6 (<0,001)	
3–4		3,1 (0,08)	
5–6		8,7 (0,003)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Не было различий по представительству здоровых и больных РМЖ ($p>0,05$, $OR\approx 1$) при наличии комбинаций: IgG₁-Bp \leq 7,6 у.е. + IgG₂-E2 в интервале 3,4 – 5,4 у.е. + Pg $>$ 645 pmol/L (позиция 3) и IgG₁-Bp $>$ 7,6 у.е. + E2 \leq 79 pmol/L + IgA₁-E2 $>$ 2,6 у.е. (позиция 6). Значительно чаще (в 2,2 раза) были представлены больные РМЖ (53,5 %), чем здоровые женщины (23,8 %; $p<0,001$, $OR=3,7$), при высоких уровнях IgG₁-Bp $>$ 7,6 у.е. в комбинации с высоким содержанием E2 $>$ 79 pmol/L (позиция 7).

Различия по представительству здоровых и больных женщин между выделенными в модельном CART-анализе 7 вариантами индивидуальных комбинаций анализируемых факторов, приведенные в табл. 1, позволят обсудить их потенциальную роль в канцерогенезе молочной железы.

Далее исследовали представительство этих 7 вариантов индивидуальных комбинаций 5 значимых факторов сыворотки, выявленных CART-анализом, в когорте из 206 здоровых женщин и 557 больных РМЖ, участвующих в данном исследовании. Выяснилось, что и те, и другие разделяются на такие же 7 комбинаций антител и гормонов (табл. 2). Ни в одном случае не обнаружено какого-либо другого индивидуального сочетания исследованных факторов. Более того, различия между фактически обследованными женщинами по представительству каждой из этих комбинаций почти полностью

совпадали с рассчитанными по CART-анализу. Корреляции между фактическими и расчетными данными были значимыми ($p<0,001$) с $r_s=0,99$ для здоровых и $r_s=0,97$ для больных женщин. Различия между представительством каждой из 7 комбинаций исследованных факторов между здоровыми и больными по табл. 2 тоже полностью совпадали с приведенными в табл. 1. При этом комбинация высоких уровней IgG₁-Bp $>$ 7,6 у.е. и E2 $>$ 79 pmol/L у больных РМЖ встречалась в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин (54,2 vs 26,7 %, $p<0,001$).

Исследование значимости выделенных в CART-анализе 5 факторов, по которым здоровые женщины и больные РМЖ имели статистически значимые различия, показало, что, несмотря на определяющую роль IgG₁-Bp в начальном разделении CART-дерева, анализ общей важности признаков (Gini Importance) выявил доминирование E2-ассоциированных факторов (рис. 2).. Наибольшую значимость проявили IgG₂-E2 (100 %), E2 (90 %), IgA₁-E2 (68 %). На 4-м месте оказался Pg (59 %), а исходный разделитель IgG₁-Bp занял седьмую позицию (51 %). Вместе с тем, выяснилось, что уровни этих факторов коррелируют между собой и с уровнями других исследованных факторов сыворотки крови у здоровых лиц значимо ($p<0,01$), но с разной степенью:

– IgG₂-E2 с IgG₁-Bp ($r_s=0,43$);

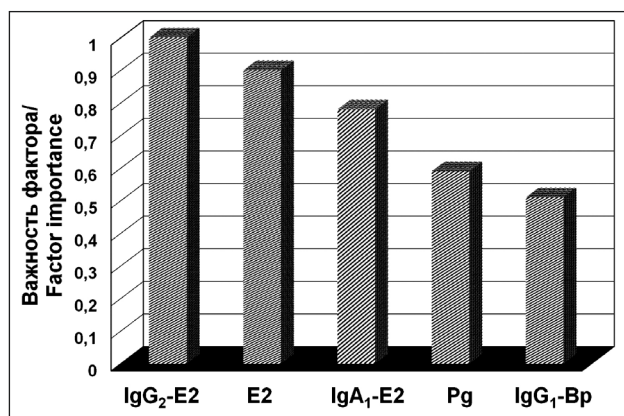


Рис. 2. Важность значимых факторов, выделенных в дереве решений по CART-анализу.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Importance of significant factors identified in the decision tree based on CART analysis. Note: created by the authors

- E2 с IgA₁-E2 ($r_s=0,33$);
- IgA₁-E2 с IgA₁-Bp ($r_s=0,61$), с IgA₁-Pg ($r_s=0,67$);
- IgG₁-Bp с IgA₁-Bp ($r_s=0,31$), с IgG₁-E2 ($r_s=0,81$), с IgG₁-Pg ($r_s=0,66$).

Содержание Pg не было взаимосвязано ни с одним из исследованных факторов.

Следует отметить хорошую воспроизводимость полученной CART-модели на независимой тестовой выборке. На обучающей выборке (164 здоровые женщины и 444 больных РМЖ) точность составляла 69,4 %, чувствительность – 71,5 %, специфичность – 67,4 %, F1 мера – 0,700. На тестовой выборке (41 здоровая женщина и 113 больных РМЖ) получены схожие результаты: 66,2; 65,5; 68,3 % и 0,740 соответственно.

Обсуждение

У здоровых женщин и больных РМЖ I стадии исследовали содержание в сыворотке 10 факторов: 2 стероидных гормонов, 6 идиотипических антител против классов А и G против Bp, E2 и Pg, а также 2 антиидиотипических антител класса G к E2 и Pg и с помощью CART-анализа определили наиболее значимые индивидуальные комбинации – потенциальные предикторы РМЖ.

Почти полное совпадение данных о представительстве выделенных комбинаций и у здоровых, и у больных в фактической когорте обследованных женщин с расчетными данными свидетельствовало об адекватности построенной модели ассоциаций указанных факторов по CART-анализу. Высокие значения коэффициентов корреляции между ними ($r_s=0,97$, $p<0,001$) подтверждают это утверждение.

Сопоставление представительства каждой из 7 комбинаций у здоровых и больных РМЖ (табл. 2) позволяет сделать предположения о роли исследованных факторов в возникновении РМЖ. Среди женщин с одновременно низкими уровнями

IgG₁-Bp $\leq 7,6$ у.е. и IgG₂-E2 $\leq 3,4$ у.е. (комбинация 1) удельный вес здоровых (26,7 %) был больше, чем больных (8,8 %), а при повышении уровня IgG₂-E2 до значений 3,4–5,4 у.е. при тех же низких уровнях IgG₁-Bp эти показатели составили 3,9 и 9,9 % соответственно, в комбинации с низким содержанием Pg ≤ 645 pmol/L (комбинация 2); 12,6 и 11,1 % соответственно, в комбинации с высоким содержанием Pg > 645 pmol/L (комбинация 3). Различия между ними были значимыми (1–2, $p<0,001$; 1–3, $p=0,002$; 2–3, $p=0,02$). У женщин с низкими уровнями IgG₁-Bp $\leq 7,6$ у.е. в комбинации с более высокими уровнями IgG₂-E2 $> 5,4$ у.е. (комбинация 4) доля больных РМЖ оказалась меньше, чем здоровых (3,8 vs 9,2 %). Это означало, что при низких значениях IgG₁-Bp возрастание уровня IgG₂-E2 с 3,4 до 5,4 у.е. было ассоциировано с повышением риска РМЖ (OR с 0,3 до 2,7), а дальнейшее возрастание уровня IgG₂-E2 выше 5,4 у.е. – с понижением риска РМЖ (OR=0,4). То есть влияние IgG₂-E2 на возникновение РМЖ у женщин с низкими уровнями IgG₁-Bp было двухфазным – стимулирующим при возрастании с 3,4 до 5,4 у.е. и тормозящим при возрастании более 5,4 у.е.

Сопоставление комбинаций 2 и 3 с одинаковыми уровнями IgG₁-Bp и IgG₂-E2, но с разными уровнями Pg свидетельствовало о тормозящей возникновение РМЖ роли Pg: при низком его содержании (Pg ≤ 645 pmol/L) OR=2,7, а при высоком OR=0,9. В 5 и 6-й комбинациях уровни IgG₁-Bp были высокими – 7,6 у.е., а E2 – низкими ≤ 79 pmol/L. Среди женщин с одновременно низкими уровнями IgA₁-E2 $\leq 2,6$ у.е. доля здоровых была больше, чем больных (14,1 vs 4,5 %; OR=0,3), а с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 $> 2,6$ у.е. они были равными (6,8 vs 7,7 %; OR=1,1). Различия по этим комбинациям оказались значимыми ($p=0,003$), что свидетельствовало о стимулирующей роли IgA₁-E2 у женщин с низким содержанием в сыворотке E2 в комбинации с высокими уровнями IgG₁-Bp. Одновременное повышение уровней IgG₁-Bp и E2 (комбинация 7) встречалось у 26,7 % здоровых женщин и у 54,2 % больных РМЖ (OR=3,3; 2,3–4,7).

Полученные результаты соответствуют известным представлениям о стимулирующих канцерогенез молочной железы функциях E2 и тормозящих – Pg. Вместе с тем, выяснилось, что стимулирующее действие E2 проявлялось у женщин с высокими уровнями IgG₁-Bp. Это не противоречило данным, полученным нами ранее, о повышении риска РМЖ при одновременно повышенных уровнях антител против Bp и E2 [16], поскольку содержание E2 в сыворотке здоровых женщин коррелировало с уровнем IgA₁-E2, а IgA₁-E2 – с IgA₁-Bp ($p<0,01$). По-видимому, антитела против Bp, циркулирующие в сыворотке, действительно усиливают транспорт Bp из окружающей среды в кровь, как было показано в экспериментах *in vitro* (из апикального

пространства монослоя эпителиальных клеток в базальное) [21], и способствуют накоплению Вр в органах-мишенях *in vivo* [22]. Таким образом, достигается двойное, взаимоусиливающее канцерогенное действие Вр и Е2 [14, 15].

У женщин с низким содержанием Е2 в комбинации с одновременно высокими уровнями антител против Вр и Е2 (позиция 6) значение ОР было выше (1,1), чем у женщин с высокими уровнями антител против Вр и низкими – против Е2 (позиция 5), у которых $OR=0,3$ ($p=0,003$). То есть при «недостатке» Е2 и антител против Е2 повышение уровней антител против Вр не приводило к повышению риска возникновения РМЖ. Тормозящее канцерогенез действие повышенного содержания Рг проявлялось только у женщин с низкими уровнями IgG_1 -Вр и средними уровнями IgG_2 -Е2 в интервале 3,4–5,4 у.е. (комбинация 3).

Интересно, что наиболее важными факторами в разделении исследованной когорты женщин на здоровых и больных по CART-анализу являлись не Е2 и Рг, а антиидиотипические антитела IgG_2 -Е2. Индукторами их образования у здоровых женщин могут быть соответствующие идиотипические антитела против Е2, согласно классической теории об иммунологических сетях Йерне [23]. Однако нам не удалось найти корреляционные взаимосвязи между уровнями IgG_2 -Е2 и антител против Е2. Появление IgG_2 -Е2 может быть ответом на соматические мутации ER, характерные для злокачественной трансформации клеток при РМЖ [24]. В этом случае антитела против ER теоретически могут проявлять себя как антиидиотипические. *In vitro* установлено, что антиидиотипические антитела, реагирующие с моноклональными антителами против Е2, демонстрировали Е2-подобные эффекты [25]. Из сыворотки больных РМЖ выделены антитела против ER, стимулирующие пролиферацию ER-экспрессирующих клеток РМЖ [17], и этот эффект блокировался селективным модулятором ER [26]. По-видимому, анализ антиидиотипических антител к Е2 или антител к ER, действительно, не менее важен, чем определение Е2 в качестве фактора риска возникновения РМЖ.

Таким образом, установлено, что из 8 исследованных иммунологических факторов только IgG_1 -Вр, IgG_2 -Е2 и IgA_1 -Е2 проявили себя как предикторы РМЖ совместно с Е2 и Рг. Однако в настоящей работе не было учтено потенциальное участие в иммуно-гормональной регуляции зло-

качественной трансформации клеток молочной железы: антиидиотипических антител IgA_2 -Вр и IgG_2 -Вр, способных модулировать эффекты IgA_1 -Вр и IgG_1 -Вр; антиидиотипических IgA_2 -Е2 и IgA_2 -Рг, способных модулировать действие соответствующих идиотипических антител против Е2 и Рг и связываться с ER и PR, проявляемых с помощью ER и PR (в том числе мутантных форм) в качестве антигенов. Кроме того, дисбаланс между сравниваемыми группами (206 здоровых женщин и 557 больных РМЖ) мог вносить ошибку в CART-анализ используемой базы гормональных и иммунологических данных. Поэтому в дальнейших исследованиях целесообразно нивелировать этот дисбаланс и дополнить имеющуюся базу данных недостающими показателями других потенциальных участников канцерогенеза молочной железы.

Тем не менее полученная на данном этапе исследований модель CART-дерева продемонстрировала хорошую воспроизводимость – схожесть результатов на обучающей и тестовой выборках. Особенно важно отметить рост F1-меры с 0,700 до 0,740, что свидетельствовало об улучшенном балансе между точностью прогноза и полнотой обнаружения. Таким образом, модель не была подвержена значительному переобучению и пригодна в качестве вспомогательного инструмента для оценки индивидуального риска возникновения РМЖ.

Продолжение начатых исследований с учетом этих потенциальных предикторов позволит уточнить параметры иммуно-гормональных фенотипов, ассоциированных с высоким риском возникновения РМЖ, для использования в онкологическом скрининге здоровых женщин и, возможно, для определения показаний к назначению химиопрофилактических средств.

Заключение

С помощью CART-анализа выявлено 2 иммуно-гормональных фенотипа, ассоциированных с высоким риском возникновения РМЖ, у 3,9 % здоровых женщин с низкими уровнями IgA_1 -Вр $\leq 7,6$ у.е. и средними уровнями IgG_2 -Е2 в интервале 3,4–5,4 у.е. в комбинации с низким содержанием Рг ≤ 645 pmol/L ($OR=2,7$ [1,3–5,8], $p=0,01$). У 26,7 здоровых женщин с одновременно высокими уровнями IgG_1 -Вр $> 7,6$ у.е. и содержанием Е2 > 79 pmol/L риск РМЖ был еще выше ($OR=3,3$ [2,3–4,7], $p<0,001$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Семглазов В.Ф., Камяхов А.В., Семглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19(3): 16–24. [Merabishvili V.M., Semiglavov V.F., Komiakhov A.V., Semiglavova T.Yu., Krivorotko P.V., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). Tumors of Female Reproductive

System. 2023; 19(3): 16–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24. EDN: BCSKSW.

2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022; 72(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21708.

3. Cairns J., Ingle J.N., Dudenkov T.M., Kalari K.R., Carlson E.E., Na J., Buzdar A.U., Robson M.E., Ellis M.J., Goss P.E., Shepherd L.E., Goodnature B., Goetz M.P., Weinshilboum R.M., Li H., Bari M.G., Wang L. Pharmacogenomics of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer and additional mechanisms of anastrozole action. JCI Insight. 2020; 5(16): e137571. doi: 10.1172/jci.insight.137571.

4. Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F., Dowsett M., Cawthorn S., Mansel R.E., Loibl S., Bonanni B., Evans D.G., Howell A.; IBIS-II investigators. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 395(10218): 117–22. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32955-1. Erratum in: *Lancet*. 2020; 395(10223): 496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30323-8. Erratum in: *Lancet*. 2021; 397(10276): 796. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00427-X.
5. Nelson H.D., Fu R., Zakher B., Pappas M., McDonagh M. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322(9): 868–86. doi: 10.1001/jama.2019.5780.
6. Padamsee T.J., Hils M., Muraveva A. Understanding low chemotherapy uptake by women at high risk of breast cancer: findings from a qualitative inductive study of women's risk-reduction experiences. *BMC Women's Health*. 2021; 21(1): 157. doi: 10.1186/s12905-021-01279-4.
7. Archer S., Fennell N., Colvin E., Laquindanum R., Mills M., Dennis R., Stutzin Donoso F., Gold R., Fan A., Downes K., Ford J., Antoniou A.C., Kurian A.W., Evans D.G., Tischkowitz M. Personalised risk prediction in hereditary breast and ovarian cancer: a protocol for a multi-centre randomised controlled trial. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(11): 2716. doi: 10.3390/cancers14112716.
8. Niehoff N., White A.J., McCullough L.E., Steck S.E., Beyea J., Mordukhovich I., Shen J., Neugut A.I., Conway K., Santella R.M., Gammon M.D. Polycyclic aromatic hydrocarbons and postmenopausal breast cancer: An evaluation of effect measure modification by body mass index and weight change. *Environ Res*. 2017; 152: 17–25. doi: 10.1016/j.envres.2016.09.022.
9. White A.J., Chen J., McCullough L.E., Xu X., Cho Y.H., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Terry M.B., Hibshoosh H., Santella R.M., Gammon M.D. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-DNA adducts and breast cancer: modification by gene promoter methylation in a population-based study. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(12): 1791–802. doi: 10.1007/s10552-015-0672-7.
10. Agudo A., Peluso M., Munnia A., Luján-Barroso L., Barricarte A., Amiano P., Navarro C., Sánchez M.J., Quirós J.R., Ardanaz E., Larrañaga N., Tormo M.J., Chirlaque M.D., Rodríguez-Barranco M., Sánchez-Cantalero E., Cellai F., Bonet C., Sala N., González C.A. Aromatic DNA adducts and breast cancer risk: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Carcinogenesis*. 2017; 38(7): 691–98. doi: 10.1093/carcin/bgx047.
11. Reding K.W., Han C.J., Whittington D., Zahid M., Rogan E.G., Langford D., Rohan T.E., Chlebowski R.T., Cheng T.D., Barrington W.E., Tinker L.F. Risk of breast cancer associated with estrogen DNA adduct biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020; 29(10): 2096–99. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0133.
12. Lin C.H., Zahid M., Kuo W.H., Hu F.C., Wang M.Y., Chen I.C., Bessler C.L., Mondal B., Lu Y.S., Rogan E.G., Cheng A.L. Estrogen-DNA adducts and breast cancer risk in premenopausal Asian women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2023; 16(3): 153–61. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-22-0415.
13. Аверьянов А.В., Антонов А.В., Животовский А.С., Костяно М.В., Вафин И.А., Колпинский Г.И. Антитела класса G, специфичные к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с колоректальным раком и раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(5): 52–58. [Averianov A.V., Antonov A.V., Zhivotovskiy A.S., Kostyanko M.V., Vafin I.A., Kolpinskiy G.I. Class G antibodies specific for benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in women with colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(5): 52–58. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-52-58. EDN: IOPEMI.
14. Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., Inoue S., Hayakawa K., Muramatsu M., Hirose T., Kizu R., Masamune Y., Morito K., Inoue S., Ogawa S., Toriba A. Estrogenic/Antiestrogenic Activities of Benzo[a]pyrene Monohydroxy Derivatives. *J Health Sci*. 2001; 47(6): 552–58. doi: 10.1248/jhs.47.552.
15. Kang S.C., Lee B.M. Effect of estrogen receptor (ER) on benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human breast cancer cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2005; 68(21): 1833–40. doi: 10.1080/15287390500182883.
16. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15(6): 28–34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Magarill Y.A., Anosova T.P., Verzhbitskaya N.E. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the postmenopausal breast cancer women. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15(6): 28–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34. EDN: XHJSMF.
17. Maselli A., Capocchia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., Malorni W., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their levels correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2015; 5(2): e1074375. doi: 10.1080/2162402X.2015.1074375.
18. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Костяно М.В., Вафин И.А. Влияние анти-антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(2): 62–69. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Magarill Y.A., Gordееva L.A., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Kostyanko M.V., Vafin I.A. Effect of anti-antibodies to estradiol and progesterone on the concentration of hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(2): 62–69. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-62-69. EDN: DTKEG.
19. Aga A., Essgaer M. An Optimized Framework for Breast Cancer Prediction Using Classification and Regression Tree. *MIMSE-I-C 2022, ACSR*. 102: 398–412. doi: 10.2991/978-94-6463-084-8_33.
20. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Антонов А.В., Колпинский Г.И., Костяно М.В. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(3): 73–85. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordееva L.A., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Antonov A.V., Kolpinskiy G.I., Kostyanko M.V. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(3): 73–85. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85. EDN: NUDKIK.
21. De Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J Pharmacol. Experim. Therap*. 2005; 313(2): 640–46. doi: 10.1124/jpet.104.081034.
22. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009; 27(31): 4142–51. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.052.
23. Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev*. 1984; 79: 5–24. doi: 10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x.
24. Harrod A., Lai C.F., Goldsbrough I., Simmons G.M., Oppermans N., Santos D.B., Györfy B., Allsopp R.C., Toghiani B.J., Balachandran K., Lawson M., Morrow C.J., Surakala M., Carnevali L.S., Zhang P., Guttery D.S., Shaw J.A., Coombes R.C., Buluwela L., Ali S. Genome engineering for estrogen receptor mutations reveals differential responses to anti-estrogens and new prognostic gene signatures for breast cancer. *Oncogene*. 2022; 41(44): 4905–15. doi: 10.1038/s41388-022-02483-8.
25. Sömjén D., Amir-Zaltsman Y., Mor G., Gayer B., Lichter S., Barnard G., Kohen F. Anti-idiotypic antibody as an oestrogen mimetic in vivo: stimulation of creatin kinase specific activity in rat animal models. *J Endocrinol*. 1996; 149(2): 305–12. doi: 10.1677/joe.0.1490305.
26. Maselli A., Parlato S., Puglisi R., Raggi C., Spada M., Macchia D., Pontecorvi G., Iessi E., Pagano M.T., Cirulli F., Gabriele L., Carè A., Vici P., Pizzuti L., Barba M., Matarrese P., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to ERα are involved in tamoxifen resistance in hormone receptor positive breast cancer. *Cells*. 2019; 8(7): 750. doi: 10.3390/cells8070750.

Поступила/Received 07.08.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 25.11.2025

Принята к публикации/Accepted 12.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория иммуногенетики, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 9536-8530. Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. ORCID: 0000-0002-8560-6719.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория иммунохимии, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 3925-0185. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016. Author ID (Scopus): 6506567994. ORCID: 0000-0002-9368-2340.

Гуров Евгений Александрович, ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5474-6402. ORCID: 0000-0003-2048-5888.

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6662-4616. Researcher ID (WOS): R-2781-2016. Author ID (Scopus): 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584.

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5579-8939. Researcher ID (WOS): J-6484-2018. Author ID (Scopus): 7101645456. ORCID: 0000-0002-5530-3469.

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры фундаментальной и прикладной химии, Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5953-6554. Author ID (Scopus): 6507008191. ORCID: 0000-0003-0053-1752.

Студенников Артем Евгеньевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 1415-2517. Author ID (Scopus): 56781436400. ORCID: 0000-0002-6623-8818.

Елисейкин Алексей Михайлович, ведущий инженер-технолог лаборатории биотехнологии, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 8293-6721. ORCID: 0000-0002-9134-5586.

Захаров Вадим Николаевич, главный врач, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). ORCID: 0009-0003-1731-1534.

Антонов Александр Витальевич, заведующий отделением опухолей молочной железы, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). Author ID (Scopus): 57190130097. ORCID: 0000-0003-0802-9759.

Байрамов Павел Валерьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). Author ID (Scopus): 58912387800. ORCID: 0000-0002-4649-5892.

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, патологоанатом, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). Author ID (Scopus): 59410662300. ORCID: 0000-0003-3860-825X.

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач, ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6894-6419. Author ID (Scopus): 56677706300. ORCID: 0000-0002-5526-2687.

ВКЛАД АВТОРОВ

Глушков Андрей Николаевич: разработка концепции научной работы, написание рукописи статьи.

Поленок Елена Геннадьевна: анализ и интерпретация результатов научной работы, статистическая обработка результатов, подготовка текста статьи.

Гуров Евгений Александрович: статистический анализ данных, обсуждение результатов.

Гордеева Людмила Александровна: статистический анализ данных, обсуждение результатов.

Мун Стелла Андреевна: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

Костянко Михаил Владимирович: анализ и интерпретация результатов научной работы.

Студенников Артем Евгеньевич: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

Елисейкин Алексей Михайлович: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

Захаров Вадим Николаевич: критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Антонов Александр Витальевич: критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Байрамов Павел Валерьевич: планирование научной работы, критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Вержбицкая Наталья Евгеньевна: критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Колпинский Глеб Иванович: анализ и интерпретация результатов научной работы.

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

Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию по проекту «Иммуно-гормональные взаимодействия при раке молочной железы» (№ гос. регистрации 124041100077-1).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института экологии человека, ФИЦ УУХ СО РАН (Россия, 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10), протокол № 98/2 от 24.06.25.

Информированное согласие

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

Благодарности

Авторы благодарят академика Л.И. Иванова за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Т.П. Аносову, М.П. Аносова, А.В. Аверьянова за техническую поддержку настоящей работы.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. Author ID (Scopus): 7006323832. ORCID: 0000-0002-8560-6719.

Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): Q-5381-2016. Author ID (Scopus): 6506567994. ORCID: 0000-0002-9368-2340.

Evgeniy A. Gurov, Leading Biological Engineer, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-2048-5888.

Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): R-2781-2016. Author ID (Scopus): 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584.

Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): J-6484-2018. Author ID (Scopus): 7101645456. ORCID: 0000-0002-5530-3469.

Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Fundamental and Applied Chemistry, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 6507008191. ORCID: 0000-0003-0053-1752.

Artem E. Studennikov, PhD, Leading Researcher, Biotechnology Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 56781436400. ORCID: 0000-0002-6623-8818.

Alexey M. Eliseikin, Leading Biological Engineer, Biotechnology Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0002-9134-5586.

Vadim N. Zakharov, MD, Main Physician, Kuzbass Clinical Oncology Center named after M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). ORCID: 0009-0003-1731-1534.

Alexander V. Antonov, MD, Head of Department of Breast Cancer, Kuzbass Clinical Oncology Center named after M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-0802-9759.

Pavel V. Bayramov, MD, Head of the Pathoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Center named after M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 58912387800. ORCID: 0000-0002-4649-5892.

Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Pathologist, Pathoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Center named after M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-3860-825X.

Gleb I. Kolpinsky, MD, DSc, Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course in Oncology, Kemerovo State Medical University; Main Physician, Clinical Consultative and Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 56677706300. ORCID: 0000-0002-5526-2687.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey N. Glushkov: development of conception for scientific work, writing the manuscript.

Elena G. Polenok: analysis and interpretation of the results of scientific work, statistical processing of results, preparation of the manuscript text.

Evgeniy A. Gurov: statistical analysis of data, discussion of results.

Lyudmila A. Gordeeva: statistical analysis of data, discussion of results.

Stella A. Mun: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Mikhail V. Kostyanko: analysis and interpretation of the results of scientific work.

Artem E. Studennikov: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Alexey M. Eliseikin: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Vadim N. Zakharov: critical revision to identify valuable intellectual content.

Alexander V. Antonov: critical revision with identification of valuable intellectual content.

Pavel V. Bayramov: planning of scientific work, critical revision to identify valuable intellectual content.

Natalia E. Verzhbitskaya: critical revision to identify valuable intellectual content.

Gleb I. Kolpinsky: analysis and interpretation of the results of scientific work.

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

Funding

The work was carried out under a state assignment for the project “Immunohormonal interactions in breast cancer” (state registration number 124041100077-1).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS (10, Leningradsky Pr., Kemerovo, 650065, Russia), protocol No. 98/2 dated June 24, 2025.

Voluntary informed consent

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

Acknowledgment

The authors thank L.I. Ivanova, Academician of RAS, for support of the chosen direction of research, as well as T.P. Anosova, M.P. Anosov, A.V. Averyanov, employees of the laboratory of immunochemistry of the Institute of Human Ecology, for technical support of this work.

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Алифанов В.В., Пудова Е.С., Перельмутер В.М. Особенности экспрессии субъединиц интегринов αV и $\beta 3$ в первичной опухоли при прогрессировании рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 82–90. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-82-90

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigoryeva E.S., Tashireva L.A., Zavyalov A.V., Popova V.E., Alifanov V.V., Pudova E.S., Perelmutter V.M. Expression of αV and $\beta 3$ integrins in primary breast tumors during cancer progression. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 82–90. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-82-90

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ СУБЪЕДИНИЦ ИНТЕГРИНОВ αV И $\beta 3$ В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Завьялова^{1,2}, Г.А. Кузнецов², Е.С. Григорьева¹, Л.А. Таширева¹,
А.В. Завьялов², В.Е. Попова², В.В. Алифанов¹, Е.С. Пудова^{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

Причиной смерти от рака молочной железы нередко являются метастазы в отдаленные органы. Механизм подобного метастазирования может быть связан с aberrантной экспрессией субъединиц интегринов αv и $\beta 3$ в клетках первичной опухоли. **Цель исследования** – оценка наличия и локализации экспрессии субъединиц интегринов αv и $\beta 3$ в клетках первичной опухоли при раке молочной железы. **Материал и методы.** Исследовались биоптаты первичного опухолевого узла. В исследование включено 49 женщин в возрасте 50,0 [43,0; 60,0] лет с инвазивным протоковым раком молочной железы T1–4N0–3M0. Для оценки экспрессии маркеров Estrogen receptor, Progesteron receptor, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD51 (интегрин αV), CD61 (интегрин $\beta 3$) применялся метод иммуногистохимии. **Результаты.** Изучались особенности экспрессии интегрин αV (CD51) и интегрин $\beta 3$ (CD61) в зависимости от основных клинических параметров. Критерий T4 и наличие метастатического поражения региональных лимфоузлов оказались ассоциированными с наличием в цитоплазме клеток первичной опухоли экспрессии субъединицы интегрин αV . Критерий N3 был ассоциирован с наличием экспрессии в цитоплазме клеток первичной опухоли субъединицы интегрин $\beta 3$. В случаях с наличием и отсутствием гематогенных метастазов позитивная цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 3$ обнаруживалась с приблизительно одинаковой частотой. **Заключение.** Критерий T4 и наличие метастатического поражения региональных лимфоузлов ассоциированы с экспрессией в цитоплазме клеток первичной опухоли субъединицы интегрин αV . Критерий N3 ассоциирован с экспрессией в цитоплазме клеток первичной опухоли субъединицы интегрин $\beta 3$.

Ключевые слова: рак молочной железы, субъединица интегрин αV , субъединица интегрин $\beta 3$, прогрессирование, лимфогенные метастазы, отдаленные метастазы.

EXPRESSION OF α V AND β 3 INTEGRINS IN PRIMARY BREAST TUMORS DURING CANCER PROGRESSION

M.V. Zavyalova^{1,2}, G.A. Kuznetsov², E.S. Grigoryeva¹, L.A. Tashireva¹,
A.V. Zavyalov², V.E. Popova², V.V. Alifanov¹, E.S. Pudova^{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

Distant metastasis is the leading cause of death from breast cancer. The mechanism of metastasis may be associated with aberrant expression of α v and β 3 integrin subunits in primary tumor cells. **Purpose of the study:** to evaluate the presence and localization of the expression of α v and β 3 integrin subunits in primary breast cancer cells. **Material and Methods.** The study included 49 women with T1–4N0–3M0 invasive ductal breast carcinoma. The median age of the patients was 50 years (range: 43 to 60 years). Biopsy samples of the primary tumor were examined. The expression of estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD51 (integrin α V), CD61 (integrin β 3) were assessed using immunohistochemistry. **Results.** The expression of α V integrin (CD51) and β 3 integrin (CD61) was studied in relation to key clinical parameters. The T4 criterion and the presence of regional lymph node metastasis were associated with the expression of α V integrin in the cytoplasm of primary tumor cells. The N3 criterion was associated with the presence of the expression of β 3 integrin in the cytoplasm of primary tumor cells. The frequency of positive cytoplasmic expression of β 3 integrin subunit was approximately the same in cases with and without hematogenous metastases. **Conclusion.** The T4 criterion and the presence of regional lymph node metastasis are associated with the expression of α V integrin subunit in the cytoplasm of primary tumor cells. The N3 criterion is associated with the expression of β 3 integrin subunit in the cytoplasm of primary tumor cells.

Key words: breast cancer, integrin α V subunit, integrin β 3 subunit, cancer progression, lymph node metastases, distant metastases.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является самой частой причиной онкологической смертности у женщин [1]. Летальные исходы чаще возникают в результате метастатического поражения отдаленных органов. Выявление ключевых механизмов метастазирования может послужить основой для разработки новых препаратов для таргетной терапии рака молочной железы.

В настоящее время в качестве участника метастатического процесса рассматривают интегрин α v β 3 [2]. Интегрин α v β 3 является гетеродимером и, соответственно, состоит из субъединицы α v и субъединицы β 3. Субъединицы имеют внутриклеточный цитоплазматический домен, трансмембранный участок и внеклеточный свободный N-конец [3]. В литературе имеются данные об экспрессии интегрин α v β 3 на поверхности стволовых клеток при многих злокачественных новообразованиях. Экспрессия данного интегрин ассоциируется со склонностью к метастазированию солидных опухолей [4–6]. Считается, что инициация метастатического процесса при РМЖ может быть обусловлена взаимодействием интегрин α v β 3 с aberrантно экспрессируемым опухолевыми клетками лигандом – теназином С [7, 8]. Таким образом, оценка экспрессии субъединицы интегрин α v и субъединицы интегрин β 3 в клетках первичной опухоли при

раке молочной железы может быть полезной для изучения механизмов метастазирования.

Цель исследования – оценка наличия и локализации экспрессии субъединиц интегрин α v и β 3 в клетках первичной опухоли при раке молочной железы.

Материал и методы

Все этапы исследования соответствовали законодательству Российской Федерации и нормативным документам исследовательских организаций. Исследовались биоптаты от 49 женщин, больных раком молочной железы T1–4N0–3M0. Возраст больных, которые получали лечение в период с 2013 по 2020 г. в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ, составил 50,0 [43,0; 60,0] лет. Выполненная операция соответствовала резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. По показаниям пациенткам назначалась адъювантная лучевая терапия, химиотерапия или гормонотерапия. Биоптаты были представлены тканью первичной опухоли. Стадирование опухолевого процесса выполнялось на основании TNM-8 классификации Союза по международному противораковому контролю и классификации ВОЗ 2019 г.

Для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования использовали стан-

дартную методику. Изучались только случаи с инвазивной протоковой карциномой молочной железы. Для оценки степени злокачественности применялась модифицированная схема Scarff-Bloom-Richardson. Использовались антитела Estrogen receptor (клон 1D5, Dako), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), c-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako), Ki67 (клон SP6, Cell Marque), CD51 (интегрин α V, поликлональные, Invitrogen, разведение 1:600), CD61 (интегрин β 3, клон JE22-64, Invitrogen, разведение 1:100).

Молекулярно-биологические подтипы РМЖ определялись согласно экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2, Ki67. Выделяли люминальный А, люминальный В HER2 отрицательный, люминальный В HER2 положительный, HER2 положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологические подтипы новообразования. Больные были разделены на две группы – с наличием или отсутствием метастазов в региональных лимфоузлах (табл. 1). Наличие гематогенных метастазов устанавливали в течение 3 лет динамического наблюдения на основании данных УЗИ, КТ, МРТ. Клинико-морфологические параметры в зависимости от гематогенного метастазирования приведены в табл. 2.

В цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли оценивали наличие экспрессии субъедини-

цы интегрина α V и субъединицы интегрина β 3. Для каждой из изучаемых субъединиц выделяли локализацию в цитоплазме или сочетание локализации в цитоплазме и на мембране опухолевых клеток (рис. 1).

Для статистической обработки использовался пакет программ STATISTICA 10.0. Критерий Шапиро–Вилка применяли для проверки нормальности распределения показателей. Частоту признаков сравнивали с помощью t-теста. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота случаев с наличием в цитоплазме клеток первичной опухоли экспрессии субъединицы интегрина α V не различалась в зависимости от возраста и состояния менструальной функции женщин. В случаях с Т4 чаще выявлялась позитивная экспрессия субъединицы интегрина α V в цитоплазме опухолевых клеток. Опухоли без такой экспрессии обнаруживались реже.

Установлена связь экспрессии субъединицы интегрина α V в цитоплазме опухолевых клеток с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов. Она выявлялась чаще при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах. У больных с N3 позитивная экспрессия субъединицы интегрина α V в цитоплазме клеток первичной опухоли обнаруживалась в 31 %, в то время как отсутствие

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследуемых групп больных в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования

Characteristics of the groups of patients depending on the presence of lymph node metastasis

Параметр/Parameter	Лимфогенные метастазы/ Lymph node metastases		p
	Нет/No (n=21)	Есть/Yes (n=28)	
Возраст/Age, Ме [Q1; Q3]	51,0 [40,0; 60,0]	50,0 [45,0; 60,0]	0,461
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	10 (48 %)	14 (50 %)	0,445
Менопауза/Menopause	11 (52 %)	14 (50 %)	0,445
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	5 (24 %)	7 (25 %)	0,468
T2	14 (66 %)	9 (32 %)	0,009
T3	1 (5 %)	3 (11 %)	0,227
T4	1 (5 %)	9 (32 %)	0,010
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	–	2 (7 %)	0,108
G2	19 (9 %)	26 (93 %)	0,001
G3	2 (10 %)	–	0,087
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный А/Luminal A	4 (19 %)	5 (18 %)	0,464
Люминальный В HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	11 (53 %)	13 (46 %)	0,314
Люминальный В HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	3 (14 %)	4 (14 %)	0,500
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	3 (14 %)	3 (11 %)	0,376
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	–	3 (11 %)	0,116

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

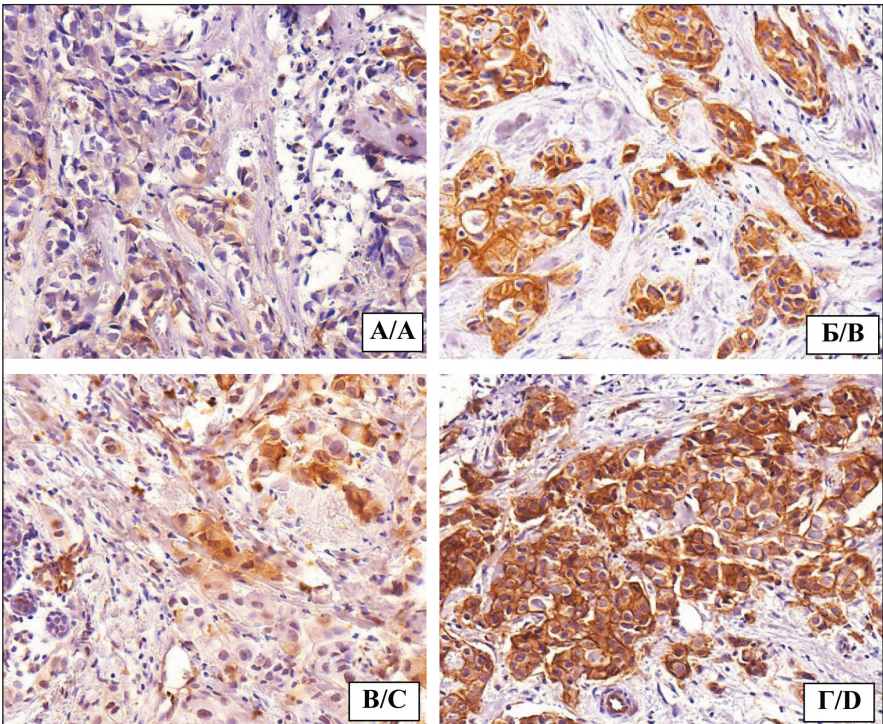


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия субъединиц интегринов в первичной опухоли: А – цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин αV (CD51); Б – цитоплазматическая/ мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин αV (CD51); В – цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин β3 (CD61); Г – цитоплазматическая/ мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин β3 (CD61); ×400. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. Expression of integrin subunits in the primary tumor: A – cytoplasmic expression of the integrin subunit αV (CD51); B – cytoplasmic/membranous colocalization of the integrin subunit αV (CD51) expression; C – cytoplasmic expression of the integrin subunit β3 (CD61); D – cytoplasmic/membranous colocalization of the integrin subunit β3 (CD61) expression; ×400. Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Характеристика исследуемых групп больных в зависимости от возникшего в процессе динамического наблюдения отдаленного метастазирования

Characteristics of the groups of patients depending on the distant metastasis during follow-up

Параметр/Parameter	Отдаленные метастазы/ Distant metastases		p
	Нет/No (n=18)	Есть/Yes (n=31)	
Возраст/Age, Ме [Q1; Q3]	49,0 [45,0; 53,0]	51,0 [42,0; 61,0]	0,662
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	18 (56 %)	14 (45 %)	0,229
Менопауза/Menopause	8 (44 %)	17 (55 %)	0,229
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	5 (28 %)	7 (23 %)	0,348
T2	7 (39 %)	16 (52 %)	0,189
T3	2 (11 %)	2 (6 %)	0,265
T4	4 (22 %)	6 (19 %)	0,400
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	1 (6 %)	1 (3 %)	0,609
G2	17 (94 %)	28 (91 %)	0,353
G3	–	2 (6 %)	0,145
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	4 (22 %)	5 (16 %)	0,299
Люминальный B HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	8 (45 %)	16 (52 %)	0,318
Люминальный B HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	2 (11 %)	5 (16 %)	0,314
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	4 (22 %)	2 (6 %)	0,095
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	–	3 (10 %)	0,165
Критерий N/N criterion	N0	8 (44 %)	0,445
	N+	10 (56 %)	0,445
	N1	5 (28 %)	0,218
	N2	1 (6 %)	0,500
	N3	4 (22 %)	0,205

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Особенности цитоплазматической экспрессии субъединицы интегрина αV в зависимости от клинико-морфологических параметров РМЖ
Features of cytoplasmic expression of integrin αV subunits depending on clinical and morphological parameters of breast cancer

Параметр/Parameter	Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрина αV/ Cytoplasmic expression of integrin αV subunits		p
	Нет/No (n=33)	Есть/Yes (n=16)	
Возраст/Age, Ме [Q1; Q3]	51,0 [39,0; 60,0]	50,0 [46,0; 54,5]	0,678
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	16 (48 %)	8 (50 %)	0,448
Менопауза/Menopause	17 (52 %)	8 (50 %)	0,448
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	7 (21 %)	5 (31 %)	0,222
T2	21 (64 %)	2 (12,5 %)	0,001
T3	2 (6 %)	2 (12,5 %)	0,233
T4	3 (9 %)	7 (44 %)	0,002
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	–	2 (12,5 %)	0,021
G2	31 (94 %)	14 (87,5 %)	0,202
G3	2 (6 %)	–	0,159
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	4 (12 %)	5 (31 %)	0,106
Люминальный B HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	19 (58 %)	5 (31 %)	0,076
Люминальный B HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	4 (12 %)	3 (19,5 %)	0,258
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	4 (12 %)	2 (12,5 %)	0,480
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	2 (6 %)	1 (6 %)	0,500
Критерий N/N criterion	N0	17 (51,5 %)	0,042
	N+	16 (48 %)	0,037
	N1	11 (33,5 %)	0,365
	N2	2 (6 %)	0,500
	N3	3 (9 %)	0,025
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases	24 (73 %)	7 (44 %)	0,024

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

подобной экспрессии выявлялось в 9 % случаев (p=0,025). Позитивная экспрессия субъединицы интегрина αV в цитоплазме опухолевых клеток при возникновении гематогенных метастазов выявлялась в 44 %, а при их отсутствии – в 73 % случаев (p=0,024) (табл. 3).

Сочетание экспрессии субъединицы интегрина αV в цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли также оказалось связанным с параметрами первичной опухоли. У женщин с T4 в ткани новообразования чаще присутствовало сочетание позитивной экспрессии субъединицы интегрина αV на мембране и в цитоплазме опухолевых клеток (табл. 4).

У больных с N3 чаще обнаруживалась позитивная экспрессия субъединицы интегрина β3 в цитоплазме клеток первичной опухоли, в сравнении со случаями, когда подобная экспрессия отсутствова-

ла – в 33,4 и 11 % случаев соответственно (p=0,037) (табл. 5). У больных с наличием и отсутствием гематогенных метастазов позитивная цитоплазматическая экспрессия интегрина β3 обнаруживалась с приблизительно одинаковой частотой. Гематогенные метастазы не были ассоциированы с любой локализацией экспрессии субъединицы интегрина β3.

Обсуждение

Известно, что интегрин αvβ3 участвует в перепрограммировании опухолевых клеток при раке молочной железы, наделяя их стволовыми свойствами [7]. Субъединица интегрина αV участвует в механизмах, обеспечивающих возможность опухолевых клеток существовать независимо от субстрата, что обеспечивает процесс метастазирования [2, 9]. По результатам нашего исследо-

Таблица 4/Table 4

Особенности цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрина αV в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы

Features of cytoplasmic/membrane colocalization of integrin αV subunits expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer

Параметр/Parameter	Цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрина αV /Cytoplasmic/membrane colocalization of integrin αV subunits expression		p
	Нет/No (n=42)	Есть/Yes (n=7)	
Возраст/Age, Me [Q1; Q3]	50,0 [40,0; 60,0]	51,0 [46,0; 56,0]	0,667
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	15 (36 %)	3 (43 %)	0,361
Менопауза/Menopause	27 (64 %)	4 (57 %)	0,361
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	10 (24 %)	2 (28,25 %)	0,410
T2	22 (52 %)	1 (14,5 %)	0,031
T3	4 (10 %)	–	0,190
T4	6 (14 %)	4 (56,25 %)	0,005
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	1 (2 %)	1 (14,5 %)	0,120
G2	39 (94 %)	6 (85,5 %)	0,396
G3	2 (4 %)	–	0,295
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	7 (17 %)	2 (28,25 %)	0,244
Люминальный B HER2 отрицательный/ Luminal B HER2 negative	23 (55 %)	1 (14,5 %)	0,022
Люминальный B HER2 положительный/ Luminal B HER2 positive	5 (12 %)	2 (28,25 %)	0,131
HER2 положительный (не люминальный)/ HER2 positive (non-luminal)	5 (12 %)	1 (14,5 %)	0,441
Базальноподобный (тройной негативный)/ Basal-like (triple negative)	2 (4 %)	1 (14,5 %)	0,139
Критерий N/N criterion	N0	19 (45 %)	2 (28,5 %)
	N+	23 (55 %)	5 (71 %)
	N1	15 (36 %)	2 (28,5 %)
	N2	2 (5 %)	1 (14,5 %)
	N3	6 (14 %)	2 (28,5 %)
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases	27 (64 %)	4 (57 %)	0,361

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

вания критерий T4 и наличие метастатического поражения региональных лимфоузлов оказались ассоциированными с позитивной экспрессией субъединицы интегрин αV . Критерий N3 был ассоциирован с наличием в цитоплазме клеток первичной опухоли экспрессии субъединицы интегрин $\beta 3$. Связь экспрессии гетеродимера $\alpha V \beta 3$ с лимфогенным метастазированием при раке молочной железы, по-видимому, не случайна. Подобного рода ассоциацию обнаруживали при поражении злокачественными опухолями эпителиального происхождения желудка, толстой кишки, легкого, печени, яичников [10, 11]. Обнаруженная ассоциа-

ция экспрессии субъединиц интегрин αV и $\beta 3$ с лимфогенным метастазированием требует дополнительных исследований. Выяснение механизма этого феномена может быть перспективным для использования в клинике.

Заклучение

В результате выполненного исследования установлено, что субъединицы интегрин αV и $\beta 3$ по-разному заинтересованы в росте первичной опухоли и метастатическом поражении регионарных лимфоузлов при карциноме молочной железы.

Таблица 5/Table 5

Особенности цитоплазматической экспрессии субъединицы интегрина $\beta 3$ в зависимости от клинико-морфологических параметров РМЖ

Features of cytoplasmic expression of integrin $\beta 3$ subunits depending on clinical and morphological parameters of breast cancer

Параметр/Parameter	Cytoplasmic expression of the integrin $\beta 3$ subunit/ Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрина $\beta 3$		P
	Нет/No (n=37)	Есть/Yes (n=12)	
Возраст/Age, Me [Q1; Q3]	51,0 [45,0; 60,0]	48,0 [42,0; 56,0]	0,584
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	18 (49 %)	6 (50 %)	0,476
Менопауза/Menopause	19 (51 %)	6 (50 %)	0,476
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	9 (24 %)	3 (25 %)	0,472
T2	19 (52 %)	4 (33,35 %)	0,126
T3	3 (8 %)	1 (8,3 %)	0,500
T4	6 (16 %)	4 (33,35 %)	0,101
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	2 (5,5 %)	—	0,215
G2	33 (89 %)	12 (100 %)	0,115
G3	2 (5,5 %)	—	0,215
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	6 (16 %)	3 (25 %)	0,214
Люминальный B HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	18 (49 %)	6 (50 %)	0,476
Люминальный B HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	6 (16 %)	1 (8,3 %)	0,244
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	4 (11 %)	2 (16,7 %)	0,292
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	3 (8 %)	—	0,156
Критерий N/ N criterion	N0	17 (46 %)	4 (33,3 %)
	N+	20 (54 %)	8 (66,7 %)
	N1	13 (35 %)	4 (33,3 %)
	N2	3 (8 %)	—
	N3	4 (11 %)	4 (33,4 %)
		24 (65 %)	7 (58 %)
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases			

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2022. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 239 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-283-4.
2. Cooper J., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell*. 2019; 35(3): 347–67. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
3. Dong X., Mi L.Z., Zhu J., Wang W., Hu P., Luo B.H., Springer T.A. $\alpha(V)\beta(3)$ integrin crystal structures and their functional implications. *Biochemistry*. 2012; 51(44): 8814–28. doi: 10.1021/bi300734n.
4. Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H., Blair S.L., Burstein H.J., Dang C., Elias A.D., Giordano S.H., Goetz M.P., Goldstein L.J., Isakoff S.J., Krishnamurthy J., Lyons J., Marcom P.K., Matro J., Mayer I.A., Moran M.S., Mortimer J., O'Regan R.M., Patel S.A., Pierce L.J., Rugo H.S., Sitapati A., Smith K.L., Smith M.L., Soliman H., Stringer-Reasor E.M., Telli M.L., Ward J.H., Young J.S., Burns J.L., Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(4): 452–78. doi: 10.6004/jncn.2020.0016.
5. Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou A.E., Godicelj A., Mathewson N.D., Cartwright A.N.R., Cepas P., Brown M., Giobbie-Hurder A., Dillon D., Agudo J., Mittendorf E.A., Liu X.S., Wucherpfenig K.W. Integrin $\alpha\beta 6$ -TGF β -SOX4 Pathway Drives Immune Evasion in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(1): 54–67. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.001.
6. Böger C., Warneke V.S., Behrens H.M., Kalthoff H., Goodman S.L., Becker T., Röcken C. Integrins $\alpha\beta 3$ and $\alpha\beta 5$ as prognostic, diagnostic, and

therapeutic targets in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015; 18(4): 784–95. doi: 10.1007/s10120-014-0435-2.

7. Seguin L., Kato S., Franovic A., Camargo M.F., Lesperance J., Elliott K.C., Yebra M., Mielgo A., Lowy A.M., Husain H., Cascone T., Diao L., Wang J., Wistuba I.I., Heymach J.V., Lippman S.M., Desgrosellier J.S., Anand S., Weis S.M., Cheres D.A. An integrin $\beta 3$ -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. *Nat Cell Biol*. 2014; 16(5): 457–68. doi: 10.1038/ncb2953.
8. Berghoff A.S., Kovanda A.K., Melchardt T., Bartsch R., Hainfeldner J.A., Sipos B., Schittenhelm J., Zielinski C.C., Widhalm G., Dieckmann K., Weller M., Goodman S.L., Birner P., Preusser M. $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$ and $\alpha\beta 6$ integrins in brain metastases of lung cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2014; 31(7): 841–51. doi: 10.1007/s10585-014-9675-0.
9. Alday-Parejo B., Stupp R., Rügge C. Are Integrins Still Practicable Targets for Anti-Cancer Therapy? *Cancers (Basel)*. 2019; 11(7): 978. doi: 10.3390/cancers11070978.
10. Chen J., Jin G., Yan L., Su D. Association between integrin $\alpha\beta 3$ expression and malignancy lymph node metastasis: A meta-analysis. *Biomedical Research* 2017; 28(7): 2946–51.
11. Felding-Habermann B., O'Toole T.E., Smith J.W., Fransvea E., Ruggeri Z.M., Ginsberg M.H., Hughes P.E., Pampori N., Shattil S.J., Saven A., Mueller B.M. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(4): 1853–58. doi: 10.1073/pnas.98.4.1853.

Поступила/Received 08.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 04.09.2024

Принята к публикации/Accepted 21.11.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Кузнецов Глеб Александрович, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5775-7437.

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

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.

Завьялов Александр Васильевич, студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156.

Попова Виктория Евгеньевна, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Алифанов Владимир Валерьевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7943-5548. Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

Пудова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции публикации, сбор материала исследования, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи, общее руководство проектом.

Кузнецов Глеб Александрович: анализ литературы по проблеме, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста статьи.

Григорьева Евгения Сергеевна: планирование концепции публикации, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

Таширева Любовь Александровна: планирование концепции публикации, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

Завьялов Александр Васильевич: анализ литературы по проблеме, сбор материала исследования, статистическая обработка данных.

Попова Виктория Евгеньевна: анализ литературы по проблеме, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста рукописи.

Алифанов Владимир Валерьевич: сбор материала исследования, статистическая обработка данных.

Пудова Елена Сергеевна: оформление и подготовка текста статьи.

Перельмутер Владимир Михайлович: проверка критически 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

Исследование было поддержано Российским научным фондом (грант № 21-15-00140 «Прогнозирование локализации гематогенных метастазов при раке молочной железы»).

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ) 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 Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 8952 от 24.01.22.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

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

Gleb A. Kuznetsov, MD, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Evgenia S. Grigoryeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

Lyubov A. Tashireva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Therapy of Cancer, 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.

Aleksandr V. Zavyalov, student, Medical Faculty, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Victoria E. Popova, MD, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Vladimir V. Alifanov, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

Elena S. Pudova, MD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: study conception, study material collection, interpreting the research results, designing and preparing the text of the manuscript, supervision.

Gleb A. Kuznetsov: data analysis, study material collection, statistical data processing, design and preparation of the manuscript.

Evgenia S. Grigoryeva: study conception, interpretation of the research results, design and preparation of the manuscript.

Lyubov A. Tashireva: study conception, interpretation of the research results, design and preparation of the manuscript.

Aleksandr V. Zavyalov: data analysis, study material collection, statistical data processing.

Victoria E. Popova: data analysis, study material collection, statistical data processing, manuscript design and preparation.

Vladimir V. Alifanov: study material collection, statistical data processing.

Elena S. Pudova: design and preparation of the manuscript.

Vladimir M. Perelmutter: verification of critical intellectual content.

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

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 21-15-00140 “Prediction of the localization of hematogenous metastases in breast cancer”).

Conflict of interests

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. 8952 dated January 24, 2022.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-91-98
УДК: 616.65-089.87-08:615.849.1



Для цитирования: Родина Т.А., Гуменецкая Ю.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лучевая терапия после радикальной простатэктомии. Нерешенные вопросы – на примере клинических случаев. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 91–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-91-98

For citation: Rodina T.A., Gumenetskaya Y.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Radiation therapy after radical prostatectomy: unresolved issues illustrated by clinical cases. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 91–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-91-98

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ. НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ – НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Т.А. Родина¹, Ю.В. Гуменецкая¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

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

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Аннотация

Введение. Несмотря на активное развитие и постоянное совершенствование современных методов диагностики и лечения, рак предстательной железы (РПЖ) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований среди мужского населения нашей страны. Основными методами лечения пациентов с локализованными и местнораспространенными формами РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевое (гормонолучевое) лечение. Вместе с тем, более чем в половине случаев после хирургического лечения может потребоваться проведение послеоперационного курса конформной дистанционной лучевой терапии с учетом индивидуальных факторов риска.

Обсуждение. До настоящего времени продолжается активная дискуссия относительно показаний и сроков начала проведения лучевой терапии после РПЭ: в адъювантном режиме, т.е. при отсутствии признаков рецидива заболевания, но при наличии неблагоприятных факторов прогноза, или уже при наличии биохимического рецидива или макроскопически определяемой опухоли – «спасительной» лучевой терапии. Нами проведен анализ наиболее известных и клинически значимых исследований по данной проблеме. Отсутствие убедительных данных о преимуществах адъювантной лучевой терапии для улучшения выживаемости больных после РПЭ, даже при наличии неблагоприятных факторов, потенцирует обсуждение вопроса о ее целесообразности при заведомом увеличении риска осложнений лечения и ухудшении качества жизни пациентов. **Описание клинических случаев.** Мы представляем описание двух клинических случаев применения адъювантной и «спасительной» лучевой терапии у больных РПЖ после радикальной простатэктомии. **Заключение.** После радикальной простатэктомии адъювантная лучевая терапия может быть рассмотрена у пациентов с неблагоприятными факторами риска развития рецидива заболевания, но в то же время «спасительная» лучевая терапия заведомо снижает риск развития осложнений, позволяет выполнить эскалацию дозы в опухоли и почти в половине случаев избежать ненужного дорогостоящего лечения и необходимости коррекции его осложнений.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, адъювантная лучевая терапия, «спасительная» лучевая терапия, осложнения, эскалация дозы.

RADIATION THERAPY AFTER RADICAL PROSTATECTOMY: UNRESOLVED ISSUES ILLUSTRATED BY CLINICAL CASES

T.A. Rodina¹, Y.V. Gumenetskaya¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

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

10, Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia

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

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³RUDN University

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

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

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

Abstract

Background. Despite advances and improvements in diagnostic and treatment methods, prostate cancer (PC) continues to be one of the most prevalent malignancies in men. The main treatment modalities for patients with localized and locally advanced PC are radical prostatectomy (RP), radiation therapy, and hormone therapy. After surgery, postoperative conformal external beam radiation therapy (EBRT) may be required in more than half of cases, taking into account individual risk factors. **Discussion.** Currently, there is an ongoing discussion regarding the indications and optimal timing of radiation therapy after RP: whether it should be administered in the adjuvant setting (i.e., when there is no disease recurrence, but unfavorable prognostic factors are present), or as so-called salvage radiation therapy, in cases of biochemical recurrence or macroscopically detectable tumors. We analyzed the most well-known international studies devoted to this issue. The lack of convincing data supporting the benefit of adjuvant EBRT in improving survival after RP, even in the presence of unfavorable factors, contributes to the ongoing debate about its appropriateness, given the known increased risk of treatment-related complications and the deterioration in patients' quality of life. **Clinical case descriptions.** We present clinical cases illustrating the use of both adjuvant and salvage radiation therapy. **Conclusion.** After radical prostatectomy, adjuvant radiation therapy may be recommended for patients with unfavorable risk factors for recurrence. However, salvage radiation therapy reduces the risk of treatment-related complications, allows for dose escalation, and in nearly half of cases, helps avoid unnecessary and costly treatment.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, adjuvant radiation therapy, salvage radiation therapy, complications, dose escalation.

Введение

По данным мировой статистики, рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и составляет около 14,2 % от числа всех выявленных случаев [1]. В Российской Федерации данный показатель составляет 19,1 %, что соответствует первому месту в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) [2, 3]. Наиболее подвержены данной патологии мужчины в возрасте старше 60 лет (средний возраст – 69,9 года), вполне трудоспособные и социально активные люди. Несмотря на развитие и совершенствование технологий ранней диагностики РПЖ, частота первичных больных с III и IV стадией остается весьма высокой, составляя 15 и 3,7 % соответственно. Смертность от РПЖ ежегодно неуклонно растет (прирост 11,33 % на 100 тыс. населения) и продолжает занимать третье место среди всех ЗНО [2, 3]. В связи с этим необходимость улучшения результатов лечения РПЖ остается актуальной и социально значимой проблемой.

Основными методами лечения пациентов с локализованными и местнораспространенными формами опухоли являются радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевое (гормонолучевое) лечение. Несмотря на постоянное совершенствование и высокую эффективность хирургического лечения, важной проблемой остается оценка стадии заболевания на этапе диагностики. Согласно проведенным исследованиям, повышение стадии заболевания у больных исходно низкого и очень низкого риска до pT3a может достигать от 2,5 до 8 % случаев, сумма Глисона ≥ 7 – от 8 до 18 %, а положительный хирургический край (R1) – около 20 % случаев [4, 5]. Частота R1-резекций коррелирует со стадией заболевания, по данным J.L. Hoerpfner et al. [6], при pT2 и pT3 положительный хирургический край выявлен в 17,4 и 36,9 % случаев соответственно; при этом частота биохимического рецидива спустя 7 лет может достигать 21,3 % [6]. К факторам риска, определяющим исход РПЭ, относятся pT3a-b, R1, Глисон 8–10 [7, 8].

Необходим тщательный мониторинг уровня простатспецифического антигена (ПСА) после хирургического вмешательства. Как правило, уровень ПСА должен стать неопределяемым в течение 4–6 нед после операции, поскольку период его полувыведения из сыворотки крови составляет ~2–3 дня. Определяемый уровень ПСА может указывать на наличие как остаточной ткани, так и опухоли предстательной железы. Повышение уровня ПСА выше 0,2 нг/мл является признаком рецидива или прогрессирования заболевания [9]. Частота биохимического рецидива коррелирует не только со стадией заболевания, но и с количеством дополнительных факторов неблагоприятного прогноза. В работе N. Yamaguchi et al. [10] уровень безрецидивной выживаемости был значимо выше у больных с наличием 2 и более неблагоприятных факторов, составляя 94,8 vs 69,6 % соответственно.

На прогноз безрецидивной выживаемости оказывают влияние локализация и протяженность положительного хирургического края [11]. Наиболее часто R1 обнаруживают в области верхушки предстательной железы. По данным ряда авторов, в подобных случаях безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет около 50 % [12, 13]. Влияние протяженности R1 оценено A. Martini et al. [14], которые показали значимое увеличение частоты рецидива заболевания при мультифокальном или протяженном (более или равного 3 мм) положительном хирургическом крае.

С целью снижения риска рецидива заболевания после РПЭ может быть применена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), эффективность которой доказана в большом количестве исследований. Но на протяжении многих лет продолжается активная дискуссия о том, когда, кому и с какой целью необходимо проводить ДЛТ после операции: в адъювантном режиме, при отсутствии признаков рецидива, но при наличии неблагоприятных факторов прогноза (т.е. с профилактической целью), или так называемую «спасительную» лучевую терапию – при наличии биохимического рецидива («ранняя спасительная»), или уже при наличии макроскопически определяемой опухоли («отсроченная спасительная» лучевая терапия).

При послеоперационной ДЛТ необходимо уделять особое внимание выбору суммарной очаговой дозы, влияющей на частоту развития рецидива заболевания, что доказано в ряде современных исследований. A. Hervás-Morón et al. [15] установлена значимая зависимость между величиной СОД (≥ 66 Гр) и частотой биохимического прогрессирования. В другом рандомизированном исследовании, опубликованном в 2024 г., 144 больных с наличием неблагоприятных факторов прогноза (pT3–4, R1, ПСА более 0,2 нг/мл) разделили на 2 группы – 73 vs 71 человека соответственно. Всем пациентам проведен послеоперационный курс ДЛТ: в 1-й группе – до СОД 72 Гр, во 2-й группе – до СОД

66 Гр. Медиана наблюдения составила 89,5 мес. При анализе подгрупп эскалация СОД значимо увеличивала 7-летнюю безрецидивную выживаемость только у пациентов с мультифокальным положительным хирургическим краем – 82,5 vs 57,5 % ($p=0,037$) и суммой баллов по шкале Глисона 8–10 баллов – 66,5 vs 30,2 % ($p=0,012$) [16]. Поэтому при определении показаний к проведению послеоперационного курса ДЛТ необходим выбор оптимальной тактики лечения в каждом конкретном клиническом случае, с учетом множества факторов, определяющих результат лечения и качество жизни пациента.

Клинический случай № 1

В июле 2023 г. в Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ обратился на консультацию пациент Б., 50 лет. Из анамнеза известно, что по месту жительства был установлен диагноз: Рак предстательной железы cT2cN0M0, II ст. В июле 2021 г. проведено хирургическое лечение в объеме радикальной робот-ассистированной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Гистологическое заключение: «... ацинарная аденокарцинома с поражением обеих долей предстательной железы, периневральным, периваскулярным ростом, инвазией за пределы капсулы железы. Сумма баллов по Глисона 7 (3 + 4). Положительный хирургический край. В 1 из 25 исследованных лимфатических узлах опухолевый рост (pT3N1, R1)». При контрольном обследовании через 1 мес после операции уровень ПСА – менее 0,2 нг/мл. Учитывая наличие факторов высокого риска рецидива заболевания, с сентября по октябрь 2021 г. по месту жительства проведен курс ДЛТ на гамма-терапевтической установке «Терабалт» на область ложа предстательной железы, семенных пузырьков в СОД 70 Гр, регионарных лимфоколлекторов в СОД 46 Гр. После окончания лечения проводилось динамическое наблюдение. Через 11 мес после завершения ДЛТ отмечен постепенный рост ПСА, в ноябре 2023 г. его уровень составил 4,2 нг/мл. В связи с этим проведено комплексное обследование. При МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием «... в области цистоуретроанастомоза определяется участок накопления контрастного вещества, размерами 0,9×0,5 см». По данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА: «...очаг патологического накопления РФП в ложе удаленной железы, SUVmax 7».

При анализе данной клинической ситуации и обсуждении тактики дальнейшего лечения молодого пациента возникает вопрос относительно необходимости и целесообразности проведения адъювантного курса ДЛТ сразу после операции при неопределяемом уровне ПСА крови или следо-

вало выполнить «спасительную» лучевую терапию при возникновении рецидива?

Обсуждение

На протяжении многих лет ориентиром для проведения лучевой терапии после простатэктомии являлись результаты довольно крупных рандомизированных исследований, проведенных более 15 лет назад, в которых наблюдали улучшение безрецидивной выживаемости после адъювантного курса ДЛТ. Вместе с тем, в тех же исследованиях продемонстрировано значимое повышение поздних осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

В известном клиническом исследовании EORTC trial 22911, результаты которого опубликованы в 2005 г., оценивали частоту биохимического рецидива у 1 005 пациентов после РПЭ с послеоперационной стадией pT2-T3 и наличием не менее одного фактора неблагоприятного прогноза (экстрапростатическое распространение опухоли, R1, инвазия опухоли в семенные пузырьки). Все больные были разделены на 2 группы: 503 в группе наблюдения и 502 в группе с адъювантной ДЛТ (АДЛТ). АДЛТ в СОД 60 Гр за 30 фракций проводили на область ложа предстательной железы. Медиана наблюдения составила 5 лет. По результатам исследования выживаемость без биохимического рецидива в группе с АДЛТ составила 74 %, а в группе наблюдения – 52,6 % ($p < 0,0001$); значимой разницы в общей 5-летней выживаемости не получено – 93,1 vs 92,3 % соответственно ($p = 0,6796$). При этом проведение АДЛТ увеличивало частоту клинически значимых осложнений, в группе наблюдения осложнения III степени выявлены в 2,6 %, в группе АДЛТ – в 4,2 % случаев ($p = 0,0726$) [17].

В 2007 г. авторы на основании того же исследования оценили влияние положительного хирургического края и его локализации на частоту локальных рецидивов. При анализе результатов в группе пациентов с отрицательными хирургическими краями не получено статистической значимости по 5-летней выживаемости без биохимического рецидива: в группе наблюдения она составила 67,4 %, по сравнению с 76,2 % для группы с АДЛТ ($p > 0,1$), при этом для группы с R1 она составила 77,6 % ($p = 0,07$). Локализация R1 не влияла на частоту биохимического рецидива ($p > 0,1$) [18]. Авторы сделали вывод, что проведение АДЛТ после РПЭ улучшает выживаемость без биохимического рецидива, а также локальный контроль у пациентов с положительным хирургическим краем или наличием факторов высокого риска прогрессирования.

В 2009 г. опубликованы результаты другого крупного исследования (SWOG 8794), в котором проанализировано лечение 473 пациентов после РПЭ. Все больные были разделены на 2 группы: в группе наблюдения – 211, в группе с АДЛТ – 214

пациентов. Лучевую терапию проводили через 16 нед после операции (вне зависимости от уровня послеоперационного ПСА) на область ложа предстательной железы, в режиме традиционного фракционирования, до СОД 60–64 Гр. Результаты свидетельствовали о том, что проведение послеоперационной ДЛТ в 3 раза увеличивало показатели безрецидивной выживаемости ($p < 0,01$). При этом разницы в показателях общей выживаемости не получено ($p = 0,16$). Однако частота клинически значимой токсичности была существенно выше в группе с АДЛТ – 23,8 vs 11,95 % [19].

В пользу проведения АДЛТ свидетельствовали и результаты рандомизированного исследования (ARO 96-02), опубликованного в 2014 г. В исследование было включено 388 больных, которым выполнена РПЭ с тазовой лимфаденэктомией. Все пациенты имели факторы неблагоприятного прогноза (pT3–4) и неопределяемый уровень ПСА (менее 0,2 нг/мл) и были разделены на 2 группы: в группе АДЛТ – 148, в группе наблюдения – 113 больных. Медиана наблюдения – 111 мес. Показано, что лучевая терапия значимо увеличивала 10-летнюю выживаемость без прогрессирования, которая составила 59 и 35 % соответственно ($p < 0,0001$). При дополнительном анализе выявлено, что наличие факторов неблагоприятного прогноза не влияло на частоту прогрессирования РПЖ. Авторы сообщают о значимом увеличении частоты побочных эффектов у пациентов с АДЛТ, которая составила 21,9 % против 3,7 % в группе наблюдения ($p = 0,0001$). Клинически значимые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались в 1,4 % случаев после АДЛТ и отсутствовали в группе наблюдения [20].

Стоит отметить, что при детальном анализе данных исследований в некоторые из них были включены пациенты с определяемым уровнем ПСА: в работе EORTC trial 22911 данные больные составили 10,7 %, в исследовании SWOG – 32 % в группе наблюдения, 35 % – в группе лучевой терапии. Также необходимо учитывать и тот факт, что СОД, подведенная на область ложа предстательной железы, составляла 60–64 Гр, что не соответствует современным представлениям об ее оптимальной величине при АДЛТ.

Вместе с тем, относительно недавно опубликованы результаты современных крупных рандомизированных, контролируемых исследований, включающих большое количество больных, в которых при адекватном наборе больных не получено улучшения безрецидивной выживаемости при проведении АДЛТ, но в то же время, как и в предыдущих исследованиях, наблюдалось увеличение частоты клинически значимых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Отсутствие преимуществ немедленного курса лучевой терапии продемонстрировано в ис-

следовании RADICALS-RT (2020), в которое были включены пациенты после хирургического лечения с наличием, как минимум, одного фактора неблагоприятного прогноза (pT3–4, индекс Глисона 7–10, R1 или предоперационный уровень ПСА ≥ 10 нг/мл). Случайным образом 1 396 больных были распределены в 2 группы: в группе АДЛТ – 697, в группе отсроченной («спасительной») лучевой терапии – 699. Дистанционную лучевую терапию проводили в СОД 52,5 Гр (20 фракций) или 66 Гр (33 фракции). Медиана наблюдения – 4,9 года. При анализе результатов не получено значимых преимуществ в 5-летней безрецидивной выживаемости при проведении АДЛТ – 85 vs 88 % соответственно ($p=0,56$), при этом клинически значимая токсичность со стороны мочевыводящей системы была значимо ниже в группе с отсроченной ДЛТ – 4 vs 6 % ($p=0,020$) [21].

Схожие результаты получены в рандомизированном многоцентровом исследовании GETUG-AFU 17, в котором проанализированы результаты лечения 424 больных, которым проведена РПЭ с тазовой лимфаденэктомией или без нее. Все больные имели факторы неблагоприятного прогноза (pT3a–4, pNx-0, R1) и были разделены в 2 группы: в группе АДЛТ – 212, в группе «спасительной» лучевой терапии – 212 больных. Лучевую терапию проводили на область ложа удаленной предстательной железы и семенных пузырьков до СОД 66 Гр, при этом у части больных в объем облучения включали регионарные лимфоколлекторы до СОД 46 Гр (с профилактической целью). Пятилетняя выживаемость без рецидивов составила 92 и 90 % соответственно ($p=0,42$). Клинически значимые осложнения лучевой терапии со стороны мочеполовой системы наблюдались у 27 % пациентов в группе АДЛТ и у 7 % в группе отсроченной лучевой терапии ($p<0,0001$). Эректильную дисфункцию также наблюдали чаще у пациентов группы АДЛТ – в 28 vs 8 % соответственно ($p<0,0001$) [22].

Отсутствие значимых результатов по безрецидивной выживаемости при АДЛТ продемонстрировано в исследовании TROG 08.03/ANZUP RAVES, в которое включено 333 больных РПЖ после РПЭ с наличием факторов неблагоприятного прогноза (pT3a–b, R1). Пациенты были распределены в 2 группы: в группе АДЛТ – 166, в группе «спасительной» лучевой терапии – 167. Дистанционную лучевую терапию проводили на область удаленной предстательной железы до СОД 64 Гр. Медиана наблюдения – 6,1 года. Пятилетняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 86 и 87 % соответственно ($p=0,15$). При этом частота клинически значимых побочных эффектов со стороны мочеполовой системы была ниже в группе «спасительной» ДЛТ – 54 % по сравнению с 70 % при АДЛТ. Клинически значимые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта были одинаково частыми в обеих группах (10 vs

14 % соответственно). При этом важно отметить, что 42 % больных вообще не нуждались в проведении отсроченного курса лучевой терапии ввиду отсутствия биохимического прогрессирования заболевания [23].

Таким образом, отсутствие убедительных данных о преимуществах выполнения АДЛТ для улучшения выживаемости больных после РПЭ, даже при наличии неблагоприятных факторов, потенцирует обсуждение вопроса о ее целесообразности при заведомом увеличении риска развития осложнений лечения и ухудшении качества жизни пациентов.

Клинический случай № 2

В январе 2022 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ на консультацию обратился пациент Т., 71 год. Из анамнеза известно, что по месту жительства при комплексном обследовании установлен диагноз: Рак предстательной железы cT3aN0M0, III ст. 29 июня 2016 г. выполнена радикальная робот-ассистированная простатэктомия. Гистологическое заключение: на фоне железисто-стромальной гиперплазии предстательной железы в части фрагментов имеется рост ацинарной аденокарциномы 7 (4 + 3) баллов по Глисону, с выходом в паранпростатическую клетчатку. Несмотря на наличие неблагоприятных факторов, пациент оставлен под динамическое наблюдение. С сентября 2017 г. отмечен рост ПСА крови до 1,2 нг/мл. В связи с чем выполнена ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА: «... по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов справа и слева ПСМА-позитивные лимфоузлы, максимального размера 13×13 мм, с SUVmax от 8,81 до 41,31».

09.10.17 г. выполнена сальважная расширенная тазовая и забрюшинная лимфаденэктомия. Гистологическое заключение: в 7 из 50 удаленных лимфатических узлов выявлены метастазы аденокарциномы предстательной железы с субтотальным замещением лимфоидной ткани, инвазией капсулы и окружающей жировой клетчатки и наличием опухолевых эмболов в подкапсульных синусах. С ноября 2017 г. начата гормональная терапия аналогами ЛГ-РГ (интермиттирующий режим). Несмотря на проведение гормонотерапии, в январе 2022 г. вновь отмечено повышение ПСА крови до 0,58 нг/мл. Проведено повторное ПЭТ-КТ с ^{18}F -ПСМА: «... в области цистуретеранастомоза справа – образование 13×9 мм, SUVmax 18,82; Структурно измененный подвздошный лимфатический узел, размерами 14×12 мм, SUVmax 28,74».

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба тактика лечения обсуждена на междисциплинарном консилиуме с участием онколога, уролога, радиотерапевта и химиотерапевта. Принято решение о проведении «спасительной» лучевой терапии. Учитывая

возраст пациента, ранее выполненное лечение (принимая во внимание объем лимфодиссекции), а также результаты обследования (в т. ч. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ПСМА), принято решение о проведении курса лучевой терапии с включением в объем облучения ложа предстательной железы с локальным рецидивом, семенных пузырьков и пораженного лимфатического узла.

На этапе подготовки к лечению проведена рентген-топометрическая подготовка на спиральном компьютерном томографе General Electric Discovery RT, с применением фиксирующих приспособлений (подголовник, фиксатор стоп) для снижения возможности изменения положения пациента во время лечебной процедуры. Перед созданием дозиметрического плана лечения выполнено поэтапное оконтуривание необходимых объемов облучения: видимого объема мишени (GTV: пораженный лимфатический узел, локальный рецидив заболевания), клинического объема мишени (CTV: ложе предстательной железы, GTV + 1 см), планируемого объема облучения (CTV + 0,7 см) и критических структур. Выполнено совмещение изображения (Fusion), полученного при рентген-топометрической подготовке и ПЭТ-КТ. При планировании дозных ограничений на критические структуры использованы рекомендации Quantec.

Дозиметрическое планирование проводили на системе планирования Varian Eclipse 16. 1. Оптимизация дозового распределения проводилась для каждого поля отдельно с целью достижения однородности дозы. Планирование проводилось на суммарную очаговую дозу 66 Гр на область ложа предстательной железы и пораженного лимфатического узла, на область локального рецидива на дозу 72 Гр. Критерии оценки плана 95–107 % от предписанной дозы.

В период с февраля по март 2022 г. проведен курс конформной ДЛТ на линейном ускорителе электронов Varian Halcyon, в режиме традици-

онного фракционирования, в РОД 2 Гр, до СОД 72 Гр на область локального рецидива заболевания, до СОД 66 Гр на область ложа предстательной железы, семенных пузырьков, метастатически пораженного лимфатического узла. Лечение проведено на фоне сопроводительной терапии. Запланированный курс лучевой терапии был реализован в полном объеме, без перерывов в лечении. Лучевых реакций не отмечено. После его завершения пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога и уролога по месту жительства с рекомендациями завершить гормональную терапию аналогами ЛГ-РГ, оставаясь под динамическим наблюдением специалистов МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Через 35 мес после лечения уровень ПСА – 0,025 нг/мл. До настоящего времени осложнений лучевой терапии не наблюдали.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует успешное применение «спасительной» лучевой терапии. Выполнение эскалации СОД в опухоли позволило добиться стойкой ремиссии заболевания на протяжении около 3 лет, при этом сохранить высокое качество жизни пациента.

Заключение

При определении показаний к проведению послеоперационного курса ДЛТ необходим выбор оптимальной тактики лечения в каждом конкретном клиническом случае, с учетом факторов, определяющих результат лечения и качество жизни пациента. Целесообразность адъювантной лучевой терапии может быть рассмотрена у пациентов с неблагоприятными факторами риска рецидива заболевания после РПЭ, но в то же время возможность выполнения «спасительной» лучевой терапии снижает риск развития осложнений, позволяет подвести более высокую дозу, особенно на область макроскопического рецидива опухоли, и довольно часто избежать ненужного дорогостоящего лечения и необходимости коррекции его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394–24. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020; 70(4): 313. doi: 10.3322/caac.21609.
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. 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.
4. Tamayo-Jover M.A., González Álvarez R.J., Nazco Deroy Á., Plata Bello A.C., Álvarez-Argüelles H., García Álvarez C., Jimenez Sosa A., Castro-Díaz D.M., Concepción Masip T. Pathological findings in very low risk prostate cancer in surgical specimens. Arch Esp Urol. 2020; 73(7): 593–99.
5. Mauermann J., Fradet V., Lacombe L., Dujardin T., Tiguert R., Tetu B., Fradet Y. The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naïve

pT2–4 N0 radical prostatectomy patients. Eur Urol. 2013; 64(1): 19–25. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.002.

6. Hoepffner J.L., Gaston R., Mugnier C., Rey D., Lopez L., Roche J.B., Riviere J., Piechaud P.T. Prostatectomie radicale mini-invasive: apport de l'assistance robotisée, résultats fonctionnels et oncologiques. Bull Cancer. 2016; 103(5): 461–68. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.02.006.

7. Zdobinská T., Jarolím L., Novák V., Do Carmo J., Příman O., Veselý Š., Babjuk M. Risk of biochemical recurrence in patients with a positive surgical margin after radical prostatectomy. Rozhl Chir. 2022 Spring; 101(3): 129–33. doi: 10.33699/PIS.2022.101.3.129-133.

8. Celik S., Eker A., Bozkurt I.H., Bolat D., Basmacı İ., Şefik E., Değirmenci T., Günlüsoy B. Factors affecting biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy in patients with positive and negative surgical margin. Prostate Int. 2020; 8(4): 178–84. doi: 10.1016/j.pnil.2020.08.003.

9. Riedinger J.M., Eche N., Fulla Y., Thuillier F. Cinétique du PSA après prostatectomie totale. Ann Biol Clin (Paris). 2009; 67(1): 39–46. doi: 10.1684/abc.2009.0298.

10. Yamaguchi N., Yumioka T., Iwamoto H., Masago T., Morizane S., Honda M., Sejima T., Takenaka A. Biochemical Recurrence Prediction in High-Risk Prostate Cancer Patients, Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy. Yonago Acta Med. 2016; 59(4): 288–95.

11. Guo H., Zhang L., Shao Y., An K., Hu C., Liang X., Wang D. The impact of positive surgical margin parameters and pathological stage on biochemical recurrence after radical prostatectomy: A systematic review

and meta-analysis. PLoS One. 2024; 19(7): e0301653. doi: 10.1371/journal.pone.0301653.

12. John A., Milton T., Gupta A., Nguyen M.T., Stretton B., Hewitt J., Virgin J., Kooroor J., Catterwell R., Selth L., Callaghan M.O. Impact of positive surgical margin location after radical prostatectomy: a network meta-analysis. World J Urol. 2025; 43(1): 134. doi: 10.1007/s00345-025-05479-7.

13. Lian Z., Zhang H., He Z., Ma S., Wang X., Liu R. Impact of positive surgical margin location and perineural invasion on biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy. World J Surg Oncol. 2020; 18(1): 201. doi: 10.1186/s12957-020-01977-7.

14. Martini A., Gandaglia G., Fossati N., Scuderi S., Bravi C.A., Mazzone E., Stabile A., Scarcella S., Robesti D., Barletta F., Cucchiara V., Mirone V., Montorsi F., Briganti A. Defining Clinically Meaningful Positive Surgical Margins in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2021; 4(1): 42–48. doi: 10.1016/j.euo.2019.03.006.

15. Hervás-Morón A., Domínguez-Rullán J., Santana V.D., Valero M., Vallejo C., Sancho S., Fuentes J.D.G., López-Campos F., Gallego M.C. Assessing radiation dose for postoperative radiotherapy in prostate cancer: Real world data. World J Clin Oncol. 2022; 13(7): 652–62. doi: 10.5306/wjco.v13.i7.652.

16. Li H.Z., Qi X., Gao X.S., Li X.M., Qin S.B., Li X.Y., Ma M.W., Bai Y., Chen J.Y., Ren X.Y., Li X.Y., Wang D. Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Long-Term Results From the PKUFH Randomized Phase 3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024; 118(3): 697–705. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.09.011.

17. Bolla M., van Poppel H., Collette L., van Cangh P., Vekemans K., Da Pozzo L., de Reijke T.M., Verbaeys A., Bosset J.F., van Velthoven R., Maréchal J.M., Scalliet P., Haustermans K., Piérart M.; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005; 366(9485): 572–78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67101-2.

18. Van der Kwast T.H., Bolla M., van Poppel H., van Cangh P., Vekemans K., Da Pozzo L., Bosset J.F., Kurth K.H., Schröder F.H., Collette L.; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol. 2007; 25(27): 4178–86. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4067.

19. Thompson I.M. Jr., Tangen C.M., Paradelo J., Lucia M.S., Miller G., Troyer D., Messing E., Forman J., Chin J., Swanson G., Canby-Hagino E.,

Crawford E.D. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2006; 296(19): 2329–35. doi: 10.1001/jama.296.19.2329.

20. Wiegel T., Bartkowiak D., Bottke D., Bronner C., Steiner U., Siegmann A., Golz R., Störkel S., Willich N., Semjonow A., Stöckle M., Rübe C., Rebmann U., Kälble T., Feldmann H.J., Wirth M., Hofmann R., Engenhart-Cabillac R., Hinke A., Hinkelbein W., Miller K. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. Eur Urol. 2014; 66(2): 243–50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.011.

21. Parker C.C., Clarke N.W., Cook A.D., Kynaston H.G., Petersen P.M., Catton C., Cross W., Logue J., Parulekar W., Payne H., Persad R., Pickering H., Saad F., Anderson J., Bahl A., Bottomley D., Brasso K., Chahal R., Cooke P.W., Eddy B., Gibbs S., Goh C., Gujral S., Heath C., Henderson A., Jaganathan R., Jakobsen H., James N.D., Kanaga Sundaram S., Lees K., Lester J., Lindberg H., Money-Kyrle J., Morris S., O'Sullivan J., Ostler P., Owen L., Patel P., Pope A., Popert R., Raman R., Roder M.A., Sayers I., Simms M., Wilson J., Zarkar A., Parmar M.K.B., Sydes M.R. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2020; 396(10260): 1413–21. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.

22. Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I., Magné N., Benyoucef A., Supiot S., Pasquier D., Abdiche M.S., Gilliot O., Graff-Cailleaud P., Silva M., Bergerot P., Baumann P., Belkacemi Y., Azria D., Brihoum M., Soulié M., Richaud P. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21(10): 1341–52. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X.

23. Kneebone A., Fraser-Browne C., Duchesne G.M., Fisher R., Frydenberg M., Herschtal A., Williams S.G., Brown C., Delprado W., Haworth A., Joseph D.J., Martin J.M., Matthews J.H.L., Millar J.L., Sidhom M., Spry N., Tang C.I., Turner S., Wiltshire K.L., Woo H.H., Davis I.D., Lim T.S., Pearce M. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020; 21(10): 1331–40. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3.

Поступила/Received 05.05.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 30.09.2025

Принята к публикации/Accepted 30.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родина Татьяна Александровна, радиолог отделения радиотерапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8416-5824. ORCID: 0000-0003-2361-1915.

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2022-7351. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Родина Татьяна Александровна: концепция и дизайн, написание статьи, сбор данных.

Гуменецкая Юлия Васильевна: концепция и дизайн, критическая доработка с внесением ценного интеллектуального содержания, руководство, редактирование текста статьи.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, редактирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, 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.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом случае № 1 – 24.02.22; дата подписания в клиническом случае № 2 – 24.07.23).

ABOUT THE AUTHORS

Tatiana A. Rodina, MD, Radiologist, Radiotherapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2361-1915.

Yuliya V. Gumenetskaya, MD, DSc, Head of Radiotherapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8163-8406.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Professor, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor, Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatiana A. Rodina: conception and design, drafting of the manuscript, data collection.

Yuliya V. Gumenetskaya: conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, supervision, editing of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: supervision editing.

Andrey D. Kaprin: supervision 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.

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 – 24/02/2022; date of signing in clinical case No. 2 – 24/07/2023).

Для цитирования: Соловьев В.Ю., Жеравин А.А., Киселев Р.С. Предварительные результаты использования костно-замещающего материала «Рекост» в хирургическом лечении опухолей костей. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 99–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-99-107

For citation: Solovyov V.Y., Zheravin A.A., Kiselev R.S. Preliminary results of the use of bone substitute material "Rekost" in surgical treatment of bone tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 99–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-99-107

PRELIMINARY RESULTS OF THE USE OF BONE SUBSTITUTE MATERIAL "REKOST" IN SURGICAL TREATMENT OF BONE TUMORS

V.Y. Solovyov, A.A. Zheravin, R.S. Kiselev

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630015, Russia

Abstract

Background. Replacement of large bone defects after tumor resection is a significant challenge. The use of autologous tissue is often limited due to the small volume of available autograft bone and additional surgical trauma. Although many biological and synthetic substitutes exist, there is still no consensus on the optimal choice. Recost, a new domestic synthetic bone substitute material, introduced in 2014, is a promising alternative for reconstructive surgery. **The purpose of the study** was to analyze outcomes of using "Rekost", the bone substitute material, in surgical treatment of bone tumors. **Material and Methods.** Between 2016 and 2022, 23 patients with bone tumors were treated at the oncology department of the E. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation. The study included patients over 18 years of age with benign and tumor-like bone neoplasms (11/23, 47.8 %), as well as patients with borderline bone tumors (11/23, 47.8 %), who underwent surgery with the simultaneous use of Recost, a new bone-substituting material. One patient had osteosarcoma (1/23, 4.3 %). Most patients (20/23, 86.9 %) underwent bone tumor resection followed by reconstruction with "Rekost" bone-replacing material. **Results.** All patients are alive with follow-up periods ranging from 30 to 113 months (mean 62 ± 7). Early postoperative pain, assessed by the Visual Analog Scale (VAS), ranged from 10 % to 50 %, averaging 20 ± 10 %. At 12 months postoperatively, most patients were free of pain (0–20 %). Functional outcomes measured by the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) score were rated as excellent or good on follow-up: upper limb MSTS scores ranged from 73 to 97 %, mean 89 ± 10 %; lower limb MSTS scores ranged from 57 % to 100 %, mean 81 ± 14 %. No intraoperative, early postoperative, or systemic complications related to the use of "Rekost" material were observed. Late local complications occurred in two cases (2/23; 8.6 %) at 6 and 9 months postoperatively. Among patients with borderline tumors, one patient (1/11, 9 %) developed giant cell tumor recurrence nine months after resection of the distal radius. One-and two-year recurrence-free survival rates in this subgroup of patients were 92 %, respectively. **Conclusion.** Preliminary use of the "Rekost", domestic bone substitute demonstrates a low rate of complications and re-surgeries. This material may be recommended for reconstructing defects after tumor resections in patients with benign and borderline bone tumors. However, the physical and chemical properties of the material require further study and comparative analysis with traditional reconstruction methods.

Key words: bone tumors, bone substitute materials, "Rekost", bone defect replacement, intralesional curettage.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОСТНО-ЗАМЕЩАЮЩЕГО МАТЕРИАЛА «РЕКОСТ» В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

В.Ю. Соловьев, А.А. Жеравин, Р.С. Киселев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России
Россия, 630015, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

 Жеравин Александр Александрович, a_zheravin@meshalkin.ru

Аннотация

Актуальность. Проблема замещения костных дефектов после внутриаочаговых резекций, выполняемых по поводу опухолей костей, остается клинически значимой. Возможности использования собственных тканей в большинстве случаев ограничены ввиду малых объемов доступной аутокости, а также дополнительной травматичности хирургического пособия. На данный момент предложено большое количество костно-замещающих материалов как биологического происхождения, так и синтетических, в то же время единого подхода к выбору оптимального варианта не существует. С 2014 г. предложен новый отечественный синтетический костно-замещающий материал «Рекост» для использования в клинической практике. Предварительные результаты демонстрируют весьма обнадеживающие перспективы применения материала в реконструктивной хирургии. **Цель исследования** – анализ результатов использования костно-замещающего материала «Рекост» при хирургическом лечении опухолей костей. **Материал и методы.** В отделении онкологии «НМИЦ имени акад. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск, с 2016 по 2022 г. проведено лечение 23 пациентам. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с доброкачественными и опухолеподобными новообразованиями костей (11/23, 47,8 %), а также пациенты с опухолями костей промежуточного потенциала злокачественности (11/23, 47,8 %). В одном случае диагностирована остеосаркома (1/23, 4,3 %). Оперативное лечение в подавляющем большинстве случаев (20/23, 86,9 %) проводилось в объеме внутриаочаговой резекции с пластикой полиуретановым костно-замещающим материалом «Рекост». **Результаты.** Все пациенты живы и наблюдаются в сроки от 30 до 113 мес (в среднем – 62 ± 7 мес). Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) у большинства пациентов в раннем послеоперационном периоде варьировал в диапазоне от 10 до 50 %, в среднем – 20 ± 10 %. По достижении 12 мес после операции отмечено отсутствие болевого синдрома у большинства пациентов – 0–20 %. Функциональный результат MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) на достигнутых сроках наблюдения оценивался как отличный и хороший: для верхней конечности – от 73 до 97 %, в среднем – 89 ± 10 %; для нижней конечности – от 57 до 100 %, в среднем – 81 ± 14 %. Интраоперационных, ранних послеоперационных и системных осложнений при использовании материала «Рекост» не было. Поздние местные послеоперационные осложнения возникли в 2 случаях (2/23, 8,6 %), в сроки 6 и 9 мес. В подгруппе опухолей промежуточного потенциала злокачественности отмечен один случай (1/11, 9 %) рецидива гигантоклеточной опухоли, спустя 9 мес после внутриаочаговой резекции дистального сегмента лучевой кости. Безрецидивная одногодичная и двухлетняя выживаемость в группе промежуточного потенциала злокачественности – 92 %. **Заключение.** Предварительные результаты применения отечественного костно-замещающего материала демонстрируют низкий уровень осложнений и повторных оперативных вмешательств. Материал может быть рекомендован для замещения дефектов после внутриаочаговых резекций у пациентов с доброкачественными и промежуточными опухолями костей. В то же время физико-химические особенности материала требуют дальнейшего изучения и сравнительного анализа с традиционными методами реконструкции.

Ключевые слова: опухоли костей, костно-замещающие материалы, «Рекост», замещение дефектов костей, внутриаочаговая резекция.

Introduction

The replacement of large bone defects after tumor resection is a major surgical challenge. An ideal bone graft material should possess properties that closely match native bone. The 20th century's standard, autografts, are ideal but have limitations like donor site morbidity and limited availability [1]. This has led to the development of alternatives like allografts [2].

A large number of both biological and synthetic analogues for replacing bone defects are available globally. Biological materials include lyophilized bone tissue, demineralized bone matrix, and coral-based materials. Synthetic implantable materials include β -tricalcium phosphate, metals (such as titanium), polymers (such as protacryl, bone cement, Kryptonite), porous carbon compounds, and ceramic implants [3].

The use of synthetic materials helps reduce surgical trauma and shorten rehabilitation periods. However, synthetic materials have certain drawbacks that limit their use in clinical practice. The use of ceramics,

despite good biocompatibility, can cause trophic soft tissue disorders in 5 % of cases, necessitating their removal. Titanium implants, despite their high strength and biocompatibility, do not solve the problem of restoring the natural topography of a post-resection defect [4]. Coral-based materials, despite their compressive strength, have low tensile strength and are relatively poorly absorbed [5].

Polymethyl methacrylate (PMMA) bone cement is the most commonly used polymeric material in osteoplasty. It is bioinert, easy to handle, biocompatible, and cost-effective [6]. However, PMMA has unique mechanical and biological properties, including the lack of biological remodeling and osseointegration, poor adhesion to bone, high polymerization temperatures, potential monomer toxicity, and excessive rigidity.

To expand the clinical application of bone substitute materials, it is necessary to consider properties that ensure comfortable use during surgery and sufficient flexibility to achieve clinical results with minimal cost. All of the above explains why the problem of creating

an osteoplasty material that avoids these drawbacks remains extremely relevant. Today, despite the abundance of bone substitute materials, there is no unified approach to selecting the optimal option.

In 2014, “Rekost”, a new domestic bone substitute material based on a polyurethane polymer, and “Rekost-M”, its solid finished form, were introduced [4]. The material consists of a polymer derived from polyoxypolypropylene glycol (average molecular weight 1000), 4,4'-diisocyanatodiphenylmethane, and glycerol. It has pores ranging from 50 to 400 μm . Compressive strength is 25–35 MPa, with adhesion to metal and bone measured at 60–65 kg/cm². Before complete hardening, this bone substitute material is plastic and moldable, allowing shaping into plates, cylinders, and other custom implant shapes. Preclinical studies show that the physicochemical properties of the solid form of “Rekost” (strength and expansion) closely resemble native bone [3]. Clinical results using the liquid form of “Rekost” at the Republican Hospital (Kazan) demonstrate positive outcomes in plastic surgery of paranasal sinus bone wall defects in 33 patients with various ENT pathologies [7]. Plates made from this polymer have also shown promising results in cranioplasty [3]. However, domestic literature lacks data on using “Rekost” bone cement in orthopedic and oncological treatments.

Objective of the Study: to analyze the results of using “Rekost”, a bone-substituting material in surgical treatment of bone tumors.

Material and Methods

This paper presents the results of a retrospective case series. Twenty-three patients were treated at the Oncology Department of the E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk, from 2016 to 2022. The study included patients over 18 years of age with bone tumors who underwent surgery using “Rekost” bone substitute material. The study included patients over 18 years of age with benign and tumor-like bone neoplasms (11/23, 47.8 %), as well as patients with borderline bone tumors (11/23, 47.8 %). One patient had osteosarcoma

(1/23, 4.3 %). Most patients (20/23, 86.9 %) underwent bone tumor resection followed by reconstruction with “Rekost” bone-replacing material. The following data were analyzed: primary cancer diagnosis, previous treatment, location, and nature of the tumors based on imaging methods (MRI, MSCT, bone scintigraphy). Statistical processing of the data was performed using Microsoft Office Excel 2010.

The study group mainly consisted of male patients (58 % men, 42 % women). Patient ages ranged from 18 to 61 years, with a mean age of 20 years. Patients were followed for 3 to 8 years, with an average follow-up period of 72 months. Histological variants in the benign neoplasm group were present in 4 cases: solitary bone cyst; enchondroma, aneurysmal cyst, chondromyxoid fibroma, desmoplastic fibroma, nonossifying fibroma, fibrous dysplasia, and osteoblastoma (1 case each). In 6 cases, the primary tumor was a giant cell tumor; in 5 cases, an atypical cartilaginous tumor. One clinical case involved a patient with osteosarcoma. Tumor localization primarily involved long and short tubular bones of the skeleton: meta-epiphyses of the humerus (6 cases), femur (5 cases), tibia (4 cases), radius (2 cases), metatarsal and fibula (1 case each). Four cases included tumor lesions in the pelvic region.

Most patients (20 cases) underwent surgical treatment involving intralesional resection with osteoplasty. After curettage with sharp spoons and a high-speed burr, adjuvant treatment of the post-resection cavity with ethanol was performed. Next, the bone substitute material “Rekost” was prepared by mixing the components – fluoropolymer and polyol; calcium orthophosphate was added to impart a porous structure (Fig. 1).

After exposure, according to the manufacturer's recommendations, the prepared material was placed into the defect area. The material was injected manually or with a high-pressure syringe due to the high viscosity and adhesiveness of the polymer in the first few minutes after mixing (Fig. 2).

The burr hole was temporarily packed to prevent polymer leakage into the surrounding tissue during polymerization. The polymerization temperature was

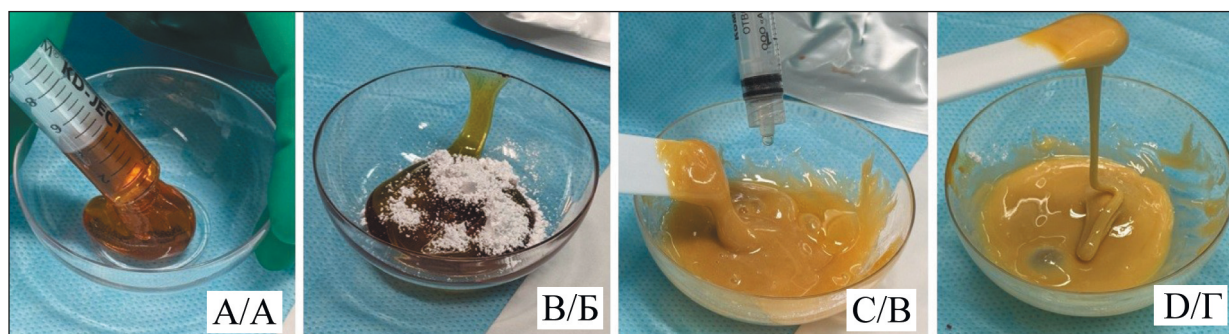


Fig. 1. A – loading fluoropolymer into a mixing cup; B – mixing the components: fluoropolymer + calcium orthophosphate;

C – adding polyol and mixing; D – the material is ready for use. Note: created by the authors

Рис. 1. А – загрузка фторполимера в чашку для смешивания; Б – смешивание компонентов: фторполимер + кальций ортофосфат; В – добавление полиола и смешивание; Г – материал готов к использованию. Примечание: рисунок выполнен авторами

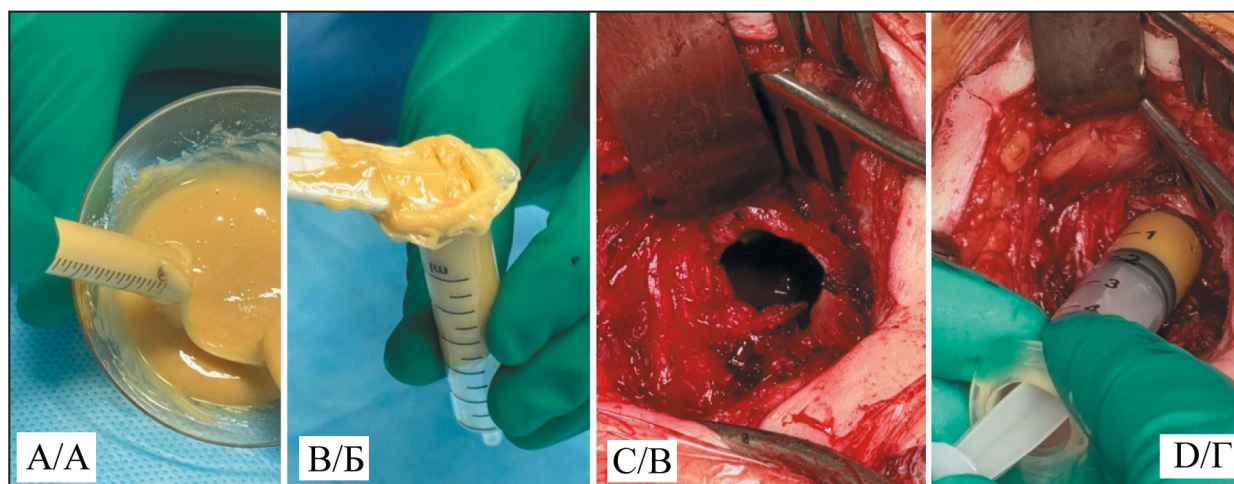


Fig. 2. A, B – loading the polymer into syringes; C – cortical defect; D – injecting the polymer into the cavity. Note: created by the authors

Рис. 2. А, Б – загрузка полимера в шприц; В – резекционное окно;

Г – введение полимера в полость. Примечание: рисунок выполнен авторами

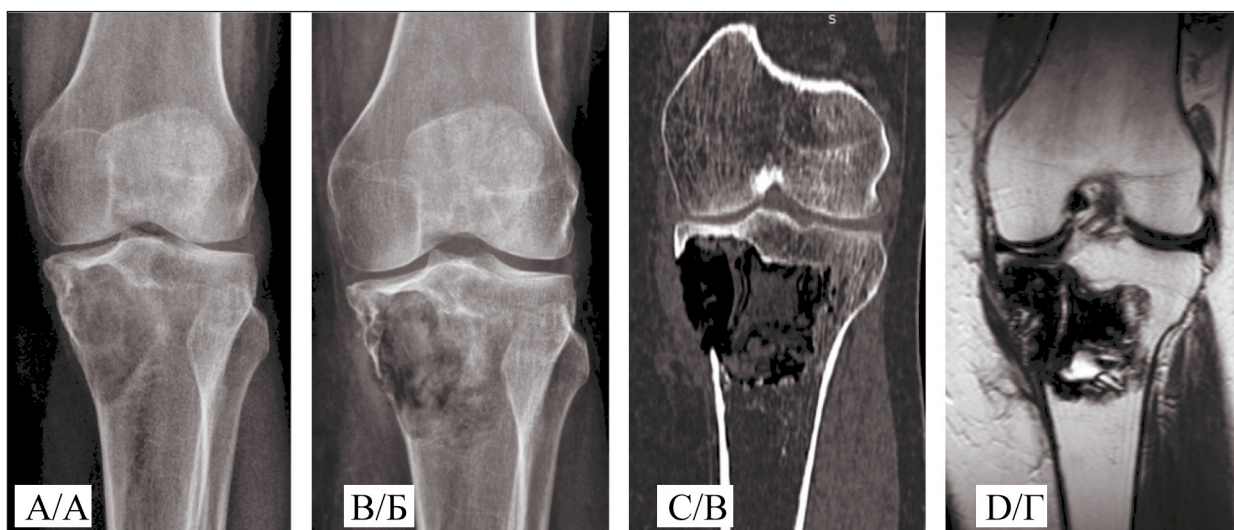


Fig. 3. A 49-year-old female patient. Giant cell tumor of the proximal tibia: A – pre-operative x-ray; B – post-operative x-ray;

C – post-operative CT; D – post-operative MRI. Note: created by the authors

Рис. 3. Пациентка О., 49 лет. Диагноз: Гигантоклеточная опухоль проксимального метадиафиза большеберцовой кости:

А – рентгенограмма перед операцией; Б – послеоперационная рентгенограмма;

В – послеоперационная МСКТ; Г – послеоперационная МРТ. Примечание: рисунок выполнен авторами

room temperature, with no pronounced exothermic reaction; the polymerization time was 16–18 minutes. After the material ceased expanding and its structure became compacted, the wound was closed layer by layer. In all cases, the cortical plate maintained its integrity, as confirmed by radiographic examination.

In one case, segmental metatarsal resection was performed, with “Rekost” used as a spacer before inserting a custom implant. The material was also utilized to fix a custom short-stem diaphyseal tibial endoprosthesis. In another case, “Rekost” was used to reconstruct an acetabular bone defect during revision hip arthroplasty. All surgeries were performed in a single stage by a single surgeon.

Postoperative care was standard. Patients received antibacterial prophylaxis and dressings. Wound healing occurred by primary intention without signs of

inflammation. Sutures were removed 1.5–2 weeks postoperatively. External immobilization was not applied. Patients were mobilized from the first day, with verticalization on the second day. Joint mobility exercises began on days 2–3, with partial weight-bearing resuming two weeks after surgery. Radiographic examination of the surgical site was performed two days postoperatively. The maximum postoperative hospital stay was 14 days, with an average of three days. Local control was assessed by dynamic observation and imaging studies. The radiographic invisibility of the material complicates monitoring of cavity filling, necessitating supplementary imaging such as MRI and CT (Fig. 3).

Results

All patients are alive and are being followed for periods ranging from 30 to 113 months. Follow-up

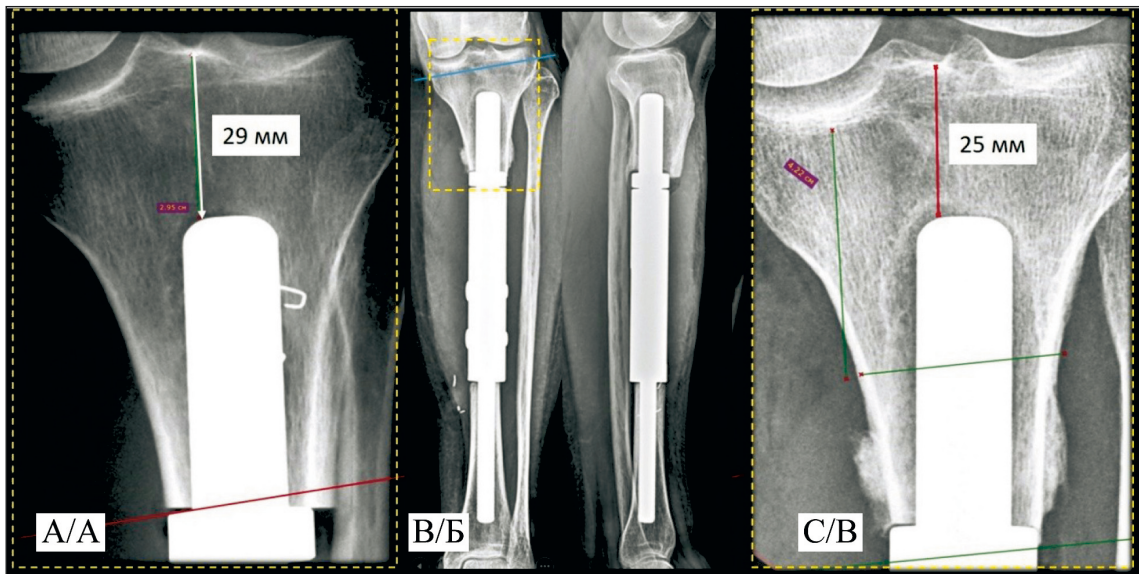


Fig. 4. A 52-year-old female patient. Osteosarcoma of the tibia diaphysis, T2N0M0; A – two days after custom-made endoprosthetic replacement. Post-operative x-ray; B, C – 3 month after surgery. Aseptic instability of the proximal stem, peri-implant bone lysis.

Note: created by the authors

Рис. 4. Пациентка Ч., 52 года. Диагноз: Остеосаркома диафиза большеберцовой кости, T2N0M0: А – 2-е сут после индивидуального эндопротезирования, послеоперационная рентгенограмма; Б, В – рентгенограмма 3 мес после операции. Асептическое расшатывание проксимальной ножки эндопротеза, периимплантный лизис костной ткани.

Примечание: рисунок выполнен авторами

visits are performed at 3-month intervals during the first year, then every 6 months. Patients with intermediate tumors are followed at 3-month intervals for the first two years, then every 6 months. The main analyzed parameters were: functional recovery of the operated segment, pain assessment, and the absence of postoperative complications. Relapse-free survival was also assessed for tumors of intermediate malignancy potential.

The function of adjacent joints was fully restored in most cases. Full weight-bearing on the operated lower limb was allowed after 2 weeks post-surgery. The functional outcome of the surgical treatment was assessed using the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) scoring system [8]. At follow-up periods ranging from 30 to 113 months, patients' functional status was rated as excellent or good: for the upper limb MSTS scores ranged from 73 to 97 %, mean 89 ± 10 %; lower limb MSTS scores ranged from 57 % to 100 %, mean 81 ± 14 %.

Pain intensity measured by the Visual Analog Scale (VAS) in the early postoperative period varied between 10 % and 50 %, with an average 20 ± 10 %. At 12 months post-operation, most patients reported no pain, ranging 0–20 %.

No intraoperative, early postoperative, or systemic complications related to the use of “Rekost” material were observed. Late local postoperative complications occurred in two cases (2/23), which is 8.6 %, at 6 and 9 months. In the first case, intra-articular dislocation occurred when the material entered the left shoulder joint after osteoplasty of the proximal humeral epiphysis. This was identified in the late postoperative period

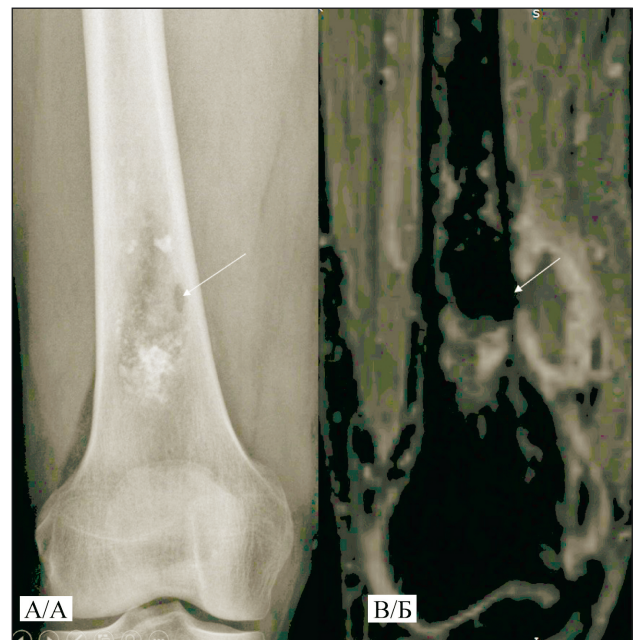


Fig. 5. A 50-year-old male patient. Atypical cartilaginous tumor of the distal femur. A – Postoperative radiograph – the resection cortical defect is indicated by the arrow; B – MRI of the hip – in the projection of the resection cortical defect, an oval-shaped area similar in density to the plastic material is visible along the outer contour of the bone. Note: created by the authors

Рис. 5. Пациент А., 50 лет. Диагноз: Атипичная хрящевая опухоль дистальной трети бедренной кости: А – послеоперационная рентгенограмма: резекционный кортикальный дефект обозначен стрелкой;

Б – МРТ, в проекции резекционного кортикального дефекта по наружному контуру кости визуализируется участок овальной формы, по плотности схожий с пластическим материалом.

Примечание: рисунок выполнен авторами

because radiographic examination failed to detect the problem promptly. The patient reported persistent pain and limited shoulder motion, necessitating revision surgery. Arthroscopy revealed a foreign body in the shoulder joint, which was removed, resulting in pain relief and restoration of upper limb function.

In the second case, “Rekost” was used for the first time to fix a custom short-stem of the proximal component of a tibial diaphyseal endoprosthesis. However, three months postoperatively, aseptic instability of the proximal module developed, manifested by pain and gait disturbance (Fig. 4). The patient underwent revision surgery with replacement of the endoprosthesis component with a custom 3D-printed module.

According to follow-up data, one case (1/11, 9 %) of giant cell tumor recurrence was observed in the subgroup of tumors with intermediate malignant potential, 9 months after intralesional resection of the distal radius. The patient underwent segmental resection with custom-made wrist arthroplasty. The one- and two-year recurrence-free survival rates in the intermediate malignant potential group were 92 %.

In two cases, additional extrasosseous lesions were detected postoperatively near the surgical site, complicating interpretation of postoperative findings. Tumor growth had to be ruled out. Patients were advised to undergo MRI of the operated segment to evaluate potential polymer spread after expansion. Careful analysis by a radiologist and surgeon confirmed polymer material extension beyond the bone through the trephine opening. These occurrences were asymptomatic due to their extra-articular location (Fig. 5).

Discussion

The main distinguishing features of the new material are its high plasticity during polymerization and low temperature response. Based on observational results, several considerations for using the material to repair intraosseous defects arise. The final density of the material depends on the surrounding environment. In the presence of liquid (blood), the density of the polymer corresponds to spongy bone. Without blood, the material’s density corresponds to compact bone. Due to the long polymerization time and expansion after cavity filling, controlling material leakage beyond the resection zone is essential, increasing surgical time by at least 15–20 minutes. When planning surgery, including access and resection window size, adequate closure of the cortical defect must be ensured to prevent extrasosseous material spread. Using preserved cortical plates is one option to reduce surgical time. Special caution is required when repairing epiphyseal defects. Before using the plastic material, the integrity of articular surfaces must be confirmed to prevent polymer migration into joint cavities.

A number of peculiarities of radiographic evaluation after defect reconstruction using “Rekost” should be noted: the radiolucency of the material does not allow for a full assessment of the degree of cavity filling,

while assessment of the condition of the border bone is most simple and convenient due to the absence of artifacts. Radiographic progression should be assessed in strict accordance with the clinical picture. Preservation of radiographic evidence of a residual cavity during a successful postoperative period may indicate the success of the surgery. If material leakage beyond the bone is suspected, an MRI should be performed.

In comparison, synthetic calcium phosphate ceramics are a widely used biomaterial for the treatment of bone defects due to their biological activity [9]. Clinically, this material has advantages, as it can be applied minimally invasively, conforming to complex bone architecture. When mixed, the powder and liquid components form a paste that hardens at the defect site. The main drawback is the material’s poor biodegradability.

Based on its physicochemical properties, polymethyl methacrylate (a polymerized acrylic acid ester) bone cement exhibits excellent compressive strength and can be used as a temporary structural support. An additional option is the treatment of malignant bone lesions, in which the exothermic reaction that occurs during its hardening (85–95 °C) has an antitumor effect [10]. At the same time, PMMA bone cement has certain clinical disadvantages: the polymerization process is accompanied by heating, which can damage nearby biological tissues and slow down regeneration; the monomer and contrast agent of PMMA bone cement have a certain toxicity; the cement is not biologically active and does not undergo integration into the surrounding bone, which carries the risk of actually turning into a nidus for infection; removal of bone cement for further reconstruction can be problematic and lead to local bone damage. It is also worth mentioning a rare but formidable complication of cement plastic surgery – bone cement implantation syndrome (BCIS), which is characterized by hypoxia, hypotension and loss of consciousness occurring during cementation [11–13].

The main applications of PMMA in oncological orthopedics are filling post-resection defects in primary and metastatic bone lesions and cement fixation in endoprosthetics [14]. According to J.W. Park et al. [15], in 178 patients with metastatic pelvic bone lesions, PMMA cement grafting reduced pain in 68 % of cases. Complications such as bone cement implantation syndrome were recorded in 11 % of cases, and cement dislocation into the hip joint and surrounding tissue occurred in 36 %. According to J. Bickels et al. [16], bone cement has a positive effect on strengthening the support capacity of tubular bones, withstanding prolonged dynamic loads.

The polymer material Kryptonite, an analogue and predecessor of the “Rekost” material, has similar physicochemical properties to the studied material and is close in its characteristics to bone tissue. During manufacturing, the manufacturer provides mixing components and instructions. Kryptonite has a solidi-

fication temperature of 43 °C and does not cause an exothermic reaction or local tissue necrosis.

However, there is limited literature data supporting the use of Kryptonite on a large scale. For example, the polymer was used in the treatment of intraosseous lipoma [17]. According to G. Guarnieri et al. [18], in a series of 16 patients undergoing vertebroplasty (for the treatment of vertebral compression fractures in osteoporosis), two cases of recurrent fractures were recorded after the use of Kryptonite, both occurring one year after surgery. A study presented by Z. Bayramoglu et al. [19] described the results of using the material in 50 patients after median sternotomy. Due to complications following this approach, sternum integrity was restored using Kryptonite bone cement and cerclage sutures. The study authors report increased mechanical strength and reduced short-term pain compared to standard wire cerclage [19]. Limitations to the use of this material include its high and uncontrolled expansion rate, as well as its cost, which is 2–3 times higher than that of standard PMMA [18].

Conclusion

The new bone-plastic material is quite convenient and easy to use, provided a number of technical conditions are met that do not require expensive equipment support. The material has increased viscosity and adhesiveness, therefore, for convenient and safe use, the application of delivery systems through a high-pressure syringe can be recommended. Dense filling of the post-resection space, tight contact with the bone, and the absence of a hyperthermal effect during polymerization create optimal conditions for material integration. Polymerization after filling the

post-resection cavity occurs even in contact with a liquid environment, with the final polymer density being close to cancellous bone tissue. The absence of factors damaging bone tissue, and the possibility of superficial material integration, in our opinion, contribute to optimal load redistribution in the operated segment without hindering the processes of bone remodeling. It is necessary to take into account the low radiographic density of the material during postoperative radiological monitoring. The most reliable data can be obtained by comparing X-ray and magnetic resonance imaging methods. Despite its high adhesive properties, the bone substitute material “Rekost” cannot be recommended for intramedullary fixation of components in endoprosthetics. At the same time, residual peri-implant cavities that do not bear the main load (reconstruction of complex acetabular defects using custom titanium implants) can be successfully filled with “Rekost”. Preliminary results of the domestic bone substitute material demonstrate a low percentage of complications and repeat surgeries. Functional outcomes after intralesional resections satisfy patients. The material can be recommended for surgical treatment of patients with benign and intermediate bone tumors and can be translated into broader clinical practice.

To ensure wider implementation and use of this material, it is necessary to conduct a comparative analysis with other polymeric implants. This will allow not only identification of the strengths and weaknesses of each material but also determination of their effectiveness in various clinical conditions. This analysis will help understand how “Rekost” compares with analogues and in which cases its use may be most appropriate.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel R., McConaghie G., Khan M.M., Gibson W., Singh R., Banerjee R. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Outcomes of Reconstruction with Vascularised vs Non-Vascularised Bone Graft after Surgical Resection of Primary Malignant and Non-Malignant Bone Tumors. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2024; 91(3): 143–50. doi: 10.55095/achot2024/020.
2. Schmidt A.H. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury.* 2021; 52 Suppl 2: 18–22. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.043.
3. Kolmogorov Yu.N., Uspensky I.V., Maslov A.N., Novikov A.E., Tarasov D.A., Myachin N.L., Goncharov A. Yu., Korzun A.S., Latypov T.F., Yadykov D.A., Balyazin-Parfenov I.V. Rekost-M bone replacement implants based on 3D modeling for closing postcraniotomy skull defects: pre-clinical and clinical studies. *Modern Technologies in Medicine.* 2018; 10(3): 95–103. doi: 10.17691/stm2018.10.3.11.
4. Покровская Е.М. Использование полимерных имплантов в реконструктивной хирургии околоносовых пазух (экспериментальное исследование). *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014; 16(5-4): 1415–17. [Pokrovskaya E.M. Using the polymeric implants in reconstructive surgery of paranasal sinuses (experimental research). *Izvestiya of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2014; 16(5-4): 1415–17. (in Russian)]. EDN: TSCINT.
5. Lobb D.C., DeGeorge B.R. Jr, Chhabra A.B. Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. *J Hand Surg Am.* 2019; 44(6): 497–505. doi: 10.1016/j.jhsa.2018.10.032.
6. Паламарчук А.А., Шишакина О.А., Кочуров Д.В., Аракелян А.Г. Современные технологии получения полиметилметакрилата. *Международный студенческий научный вестник.* 2018; (6): 93. [Palamarчук А.А., Shishakina O.A., Kochurov D.V., Arakelyan A.G. Modern technologies for obtaining polymethylmetacrylate. *International Student Scientific Magazine.* 2018; (6): 93. (in Russian)]. EDN: ZOVSZM.
7. Красножен В.Н., Покровская Е.М. Экспериментальное обоснование использования костного цемента для реконструкции послеоперационных дефектов стенок околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии.* 2014; (6): 54–56. [Krasnozen V.N., Pokrovskaya E.M. The experimental substantiation of the application of bone cement for the reconstruction of postoperative defects in the walls of paranasal sinuses. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2014; (6): 54–56. (in Russian)]. doi: 10.17116/otorino2014654-56. EDN: TJOICR.
8. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; (286): 241–46.
9. Lodoso-Torrecilla I., van den Beucken J.J.J.P., Jansen J.A. Calcium phosphate cements: Optimization toward biodegradability. *Acta Biomater.* 2021; 119: 1–12. doi: 10.1016/j.actbio.2020.10.013.
10. Baldwin P., Li D.J., Auston D.A., Mir H.S., Yoon R.S., Koval K.J. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma.* 2019; 33(4): 203–13. doi: 10.1097/BOT.0000000000001420.
11. Terenin M.A., Yalonetsky I.Z., Prasmytsky O.T., Titova A.D. Bone cement implantation syndrome as a multidisciplinary problem from the perspective of an anesthesiologist. *Military Medicine.* 2021; 4(61): 112–20. doi: 10.51922/2074-5044.2021.4.112.
12. Rassir R., Schuiling M., Sierevelt I.N., van der Hoeven C.W.P., Nolte P.A. What Are the Frequency, Related Mortality, and Factors Associated with Bone Cement Implantation Syndrome in Arthroplasty Surgery? *Clin Orthop Relat Res.* 2021; 479(4): 755–63. doi: 10.1097/CORR.0000000000001541.
13. Zastrow R.K., Rao S.S., Morris C.D., Levin A.S. The Effect of Anesthetic Regimen on Bone Cement Implantation Syndrome in Cemented Hemiarthroplasty for Hip Fracture. *J Am Acad Orthop Surg.* 2025; 33(1): 46–57. doi: 10.5435/JAAOS-D-24-00239.

14. *Polymethyl methacrylate*. Chemical compound. Britannica.com. [Internet]. [cited 14.05.2018]. URL: <https://www.britannica.com/science/polymethyl-methacrylate>.

15. Park J.W., Lim H.J., Kang H.G., Kim J.H., Kim H.S. Percutaneous Cementoplasty for the Pelvis in Bone Metastasis: 12-Year Experience. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(2): 1413–22. doi: 10.1245/s10434-021-10640-8.

16. Bickels J., Campanacci D.A. Local Adjuvant Substances Following Curettage of Bone Tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 2020; 102(2): 164–74. doi: 10.2106/JBJS.19.00470.

17. Salgado M., Córdova C., Avilés C., Fernández F. A Case Report of Curettage and Kryptonite® use in Proximal Femur Intraosseous Lipoma. *J Orthop Case Rep*. 2016; 6(2): 98–99. doi: 10.13107/jocr.2250-0685.458.

18. Guarnieri G., Tecame M., Izzo R., Vassallo P., Sardaro A., Iasiello F., Cavaliere C., Muto M. Vertebroplasty Using Calcium Triglyceride Bone Cement (Kryptonite™) for Vertebral Compression Fractures. A Single-Centre Preliminary Study of Outcomes at One-Year Follow-up. *Interv Neuroradiol*. 2014; 20(5): 576–82. doi: 10.15274/INR-2014-10060.

19. Bayramoglu Z., Durak Y., Bayram M., Ulusoy O.L., Caynak B., Sagbas E., Akpinar B. Bone cement-enhanced sternal closure technique in cardiac surgery: effects on sternal union, pain and life quality. *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 182. doi: 10.1186/1749-8090-8-182.

Поступила/Received 10.11.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 26.11.2025

Принята к публикации/Accepted 04.12.2025

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir Y. Solovyov, MD, Oncologist, Oncology Department, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): HJA-4833-2022. ORCID: 0000-0002-0420-9296.

Alexander A. Zheravin, MD, PhD, Leading Researcher, Scientific Department of Oncology and Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1470-2012. Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Roman S. Kiselev, MD, PhD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): ADD-4522-2022. Author ID (Scopus): 57210712665. ORCID: 0000-0001-5110-8378.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir Y. Solovyov: literature review, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Alexander A. Zheravin: development of study design, analysis of obtained data, editing of the manuscript.

Roman S. Kiselev: literature review, drafting of the manuscript.

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

Funding

This research was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (theme 123030900018-1).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630015, Russia), protocol No. 4 dated November 14, 2025.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьев Владимир Юрьевич, онколог, онкологическое отделение хирургических методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7108-7804. Researcher ID (WOS): HJA-4833-2022. ORCID: 0000-0002-0420-9296.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела онкологии и радиотерапии, Институт онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2858-7175. Researcher ID (WOS): D-1470-2012. Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Киселев Роман Сергеевич, кандидат медицинских наук, нейрохирург нейрохирургического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2177-0983. Researcher ID (WOS): ADD-4522-2022. Author ID (Scopus): 57210712665. ORCID: 0000-0001-5110-8378.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Соловьев Владимир Юрьевич: обзор литературы, сбор и анализ данных, написание черновика статьи.

Жеравин Александр Александрович: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Киселев Роман Сергеевич: обзор литературы, написание 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

Данное исследование было проведено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации, № 123030900018-1.

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. акад. Е.Н. Мешалкина (Россия, 630015, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15), протокол № 4 от 14.11.25.

Информированное согласие

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-108-126
УДК: 616-006.04-07:577.21



Для цитирования: Любченко Л.Н., Чернавина К.М., Каприн И.А., Мошуров Р.И., Трифанов В.С., Боробова В.С., Коваленко С.П., Фэй Ци (元飞), Лу Тан (唐露), Жарова Е.П., Капранов Ф., Каприн А.Д. Инновационные геномные технологии неинвазивного скрининга злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 108–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-108-126

For citation: Lyubchenko L.N., Chernavina K.M., Kaprin I.A., Moshurov R.I., Trifanov V.S., Borobova V.S., Kovalenko S.P., Fei Qi (元飞), Lu Tang (唐露), Zharova E.P., Kapranov P., Kaprin A.D. Innovative genomic technologies for non-invasive cancer screening. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 108–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-108-126

ИННОВАЦИОННЫЕ ГЕНОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НЕИНВАЗИВНОГО СКРИНИНГА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

**Л.Н. Любченко^{1,2}, К.М. Чернавина², И.А. Каприн^{3,4}, Р.И. Мошуров^{5,6},
В.С. Трифанов⁵, В.С. Боробова⁷, С.П. Коваленко^{7,8}, Фэй Ци (元飞)⁹,
Лу Тан (唐露)⁹, Е.П. Жарова¹, Ф. Капранов⁹, А.Д. Каприн^{1,5,6}**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., 51

³ГБУЗ Московской области «Одинцовская областная больница»
Россия, 143003, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 5

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

⁶Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

⁷ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

⁸ООО «Биолинк»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 13

⁹Сямэньский университет
Китай, 361102, г. Сямэнь

Аннотация

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности, на борьбу с которой нацелены приоритетные программы и стратегии научно-технологического развития в области общественного здравоохранения и здоровьесбережения. Современные технологии скрининга ориентированы на раннюю диагностику ЗНО с целью улучшения отдаленных результатов лечения, однако большинство из них характеризуется инвазивностью и низкой комплаентностью пациентов. В связи с этим неинвазивная диагностика ЗНО различных локализаций рассматривается как перспективное направление в молекулярной биологии и онкологии. Благодаря достижениям в области молекулярной генетики и биоинформатики идентифицирован широкий спектр диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров, анализ которых возможен не только в образцах опухолевой ткани, но и в периферической крови. **Цель исследования** – анализ и обобщение современных научно-практических данных в области скрининговой неинвазивной диагностики ЗНО различных локализаций методом молекулярно-биологического анализа с оценкой этапов разработки, вопросов правового регулирования и интеграции в страховые медико-социальные программы инновационных тест-систем

и диагностикумов. **Материал и методы.** Материалом для исследования послужили отечественные и зарубежные базы научных данных, в частности National Library of Medicine, PubMed, Elibrary, Google Scholar, а также открытые интернет-ресурсы. Поиск осуществлялся по ключевым словам: cancer; malignant neoplasm; tumor; diagnostic; non-invasive; early; blood; Blood-based tests; test system; screening; pancancer; multi-cancer; sequencing; PCR; marker; DNA; cfDNA; multi-cancer early detection; MCED. Аналитический обзор включал отчеты о клинических исследованиях, метаанализы, систематические обзоры, когортные рандомизированные исследования за период с 2008 по 2025 г. **Результаты.** Продемонстрирована тенденция широкомасштабного внедрения в клиническую практику универсальной неинвазивной технологии детекции ЗНО, в том числе на ранних стадиях неопластического процесса. Ретро/проспективные мультицентровые исследования и метаанализы, выполненные за последние 15 лет, представили достижения междисциплинарного мультимодального анализа клинических, геномных, транскриптомных, эпигеномных и других данных при оценке разнородных категорий пациентов, сделав акцент на экономическую эффективность разработанных методик. **Заключение.** Остается актуальным проведение крупных популяционно-ориентированных исследований с учетом расовой и этнической принадлежности, позволяющих валидировать методологические подходы и оценить эффективность масштабной интеграции неинвазивной скрининговой технологии диагностики в онкологическую клиническую практику, в том числе и для многонационального населения Российской Федерации.

Ключевые слова: рак, неинвазивная, ранняя, ДНК-диагностика, кровь, скрининг, тест-система, маркер, секвенирование, ПЦР.

INNOVATIVE GENOMIC TECHNOLOGIES FOR NON-INVASIVE CANCER SCREENING

L.N. Lyubchenko^{1,2}, K. M. Chernavina², I.A. Kaprin^{3,4}, R.I. Moshurov^{5,6},
V.S. Trifanov⁵, V.S. Borobova⁷, S.P. Kovalenko^{7,8}, Fei Qi (齐飞)⁹,
Lu Tang (唐露)⁹, E.P. Zharova¹, P. Kapranov⁹, A.D. Kaprin^{1,5,6}

¹National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

²N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

51, 3rd Parkovaya St., building 4, Moscow, 105425, Russia

³Odintsovo Regional Hospital

5, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, 143003, Russia

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

⁵P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

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

⁶RUDN University

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

⁷Novosibirsk State University

2, Timakova St., Novosibirsk, 630090, Russia

⁸Biolink Ltd

13, Nikolaeva St., Novosibirsk, 630090, Russia

⁹Xiamen University

Xiamen, 361102, China

Abstract

Cancer is a leading cause of mortality worldwide and the focus of priority programs and strategies for scientific and technological development in public health and health promotion. Modern screening technologies are aimed at early cancer diagnosis to improve treatment outcomes; however most of them are characterized by invasiveness and low patient compliance. Therefore, non-invasive cancer diagnosis is a promising field in molecular biology and oncology. Advances in molecular genetics and bioinformatics have enabled the identification of a wide range of diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers, which can be analyzed not only in tumor tissue samples but also in peripheral blood. **The purpose of the study** was to analyze and summarize current scientific and practical data in the field of non-invasive cancer screening using molecular biological analysis, development of innovative test systems and diagnostic kits, as well as issues of legal regulation and integration into medical and social insurance programs. **Material and Methods.** The study

was based on Russian and international scientific databases, including the National Library of Medicine using the PubMed electronic resource, Elibrary, and Google scholar search results. Open internet resources were also searched using the keywords: cancer; malignant neoplasm; tumor; diagnostic; non-invasive; early; blood; Blood-based tests; test system; screening; pancancer; multi-cancer; sequencing; PCR; marker; DNA; cfDNA; multi-cancer early detection; MCED. The analytical review included clinical trial reports, meta-analyses, systematic reviews, and cohort randomized trials for the period 2008–2025. **Results.** There is a steady trend worldwide towards the widespread adoption of universal, non-invasive methods for early cancer diagnosis. Retrospective and prospective multicenter studies and meta-analyses conducted over the past 15 years have demonstrated advances in interdisciplinary multimodal analysis of diverse patient data (clinical, genomic, transcriptomic, epigenomic, etc.), emphasizing the cost-effectiveness of these methods. **Conclusion.** Currently, large-scale population-based studies considering race and ethnicity are vital for validating methodological approaches and evaluating the effectiveness of non-invasive cancer screening methods, especially in diverse nations like Russia.

Key words: cancer, non-invasive, early, DNA diagnostics, blood, screening, test system, MCED, cfDNA.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются мировой медико-социально-экономической проблемой, на решение которой направлены приоритетные программы и стратегии научно-технологического развития в области общественного здравоохранения и здоровьесбережения [1]. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (Agency for Research on Cancer, IARC), в мире на ЗНО приходится каждый 6-й летальный исход (16,8 %), а также каждый 4-й случай смерти от неинфекционной патологии (22,8 %). Кроме того, ЗНО являются одной из ведущих причин смерти среди лиц трудоспособного возраста (30–69 лет). В 2022 г. в мире зарегистрировано около 20 млн новых случаев ЗНО, а также 9,7 млн летальных исходов. По демографическим прогнозам, к 2050 г. ожидается прирост выявления новых случаев ЗНО до 35 млн: заболевание будет диагностировано у каждого 5 жителя планеты, при этом у каждой 10-й женщины и каждого 12-го мужчины будет зафиксирован летальный исход от ЗНО [2].

В структуре глобальной заболеваемости и смертности от ЗНО Россия занимает 5-е место (уступая Китаю, США, Индии и Японии) [3], с ежегодной регистрацией более 600 тыс новых случаев (среди которых III и IV стадии составляют >30 %) и более 250 тыс летальных исходов [4]. Ранняя диагностика ЗНО, в том числе неинвазивная, приоритетна для улучшения отдаленных результатов лечения и снижения смертности населения. В соответствии с резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения (World Health Assembly) по профилактике и борьбе с ЗНО Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендованы разработка и внедрение научно обоснованных мер и программ скрининга для ранней диагностики ЗНО [1]. К примеру, Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (The United States Preventive Services Task Force, USPSTF) внедрены лабораторно-инструментальные программы скрининга рака молочной железы (маммография) [5], рака шейки матки (цитологическое исследование мазка шейки

матки с/без детекции вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска) [6], колоректального рака (КРР) (анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия) [7], рака предстательной железы (оценка уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови) [8], а также целевой скрининг рака легкого в группах высокого риска (низкодозная КТ) [9]. В России также успешно применяется лабораторно-инструментальный скрининг рака молочной железы, шейки матки, предстательной железы, КРР, а также рака пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [10].

Используемые диагностические исследования позволяют снизить смертность при отдельных нозологиях, однако некоторые методики характеризуются инвазивностью и низкой комплаентностью пациентов, а также высоким уровнем ложноположительных результатов, требующих повторных вмешательств. Для большинства нозологий ЗНО стратегии скрининга либо отсутствуют, либо не имеют статистически значимой эффективности, в связи с чем неопластический процесс нередко диагностируется на распространенных стадиях [11, 12]. Таким образом, в области здравоохранения и здоровьесбережения востребована ранняя неинвазивная диагностика ЗНО различных локализаций, представляющая собой перспективный широко-масштабный методологический скрининговый подход в идентификации случаев заболевания.

Цель исследования – анализ и обобщение современных научно-практических данных в области скрининговой неинвазивной диагностики ЗНО различных локализаций методом молекулярно-биологического анализа с оценкой этапов разработки, вопросов правового регулирования и интеграции в страховые медико-социальные программы инновационных тест-систем и диагностикумов.

Стратегия поиска литературы

Поиск литературы осуществлялся в отечественных и зарубежных базах научных данных, в частности National Library of Medicine, PubMed, Elibrary, Google Scholar, а также в открытых интернет-ресурсах. Поиск осуществлялся по ключевым словам: cancer, non-invasive, early, DNA diagnostics, blood, screening, test system, MCED, cfDNA.

чевым словам: cancer; malignant neoplasm; tumor; diagnostic; non-invasive; early; blood; Blood-based tests; test system; screening; pancancer; multi-cancer; sequencing; PCR; marker; DNA; cfDNA; multi-cancer early detection; MCED.

Методологии геномной скрининговой неинвазивной диагностики ЗНО

Благодаря достижениям в области биологии, онкологии, молекулярной генетики, а также технологиям искусственного интеллекта и машинного обучения идентифицирован широкий спектр диагностических, прогностических и предиктивных биологических маркеров, анализ которых возможен не только в образцах опухолевой ткани, но и в различных биологических жидкостях (периферическая кровь, моча и т.д.) [13, 14]. Категории биомаркеров, которые могут быть исследованы в рамках жидкостной биопсии, разнообразны и включают циркулирующую опухолевую ДНК (цодНК); микроРНК; матричную РНК (мРНК); некодирующую РНК (нкРНК), в частности vlinсРНК (very long intergenic non-coding РНК, очень длинную межгенную некодирующую РНК); циркулирующие опухолевые клетки; внеклеточные везикулы; тромбоциты, поглощающие циркулирующие в сосудистом русле опухолевые транскрипты; различные метаболиты; циркулирующие опухолевые белки и т.д. [15–18].

Наиболее перспективной группой биомаркеров для ранней неинвазивной диагностики ЗНО являются циркулирующая опухолевая ДНК, микроРНК, мРНК, нкРНК, которые имеют геномные и эпигеномные изменения, характерные для неопластических клеток [19, 20]. В настоящее время неинвазивная молекулярно-генетическая оценка биомаркеров используется для стратификации пациентов, мониторинга течения опухолевого процесса во время и после лечения, а также для подбора молекулярно-направленной терапии в тех случаях, когда анализ опухолевой ткани невозможен. Примером подобных технологий могут служить диагностические тест-системы Guardant360 CDx и FoundationOne Liquid CDx, одобренные в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) в 2022 и 2023 гг. соответственно, для анализа широкого спектра генов цодНК методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). В Российской Федерации также активно используются молекулярно-генетическая стратификация пациентов, динамический мониторинг и подбор таргетной терапии, в том числе с использованием методик жидкостной биопсии на основе технологий высокопроизводительного секвенирования и ПЦР-анализа [21, 22].

Учитывая методологические особенности жидкостной биопсии, данная технология рассматривается как перспективный метод ранней диагно-

стики ЗНО, в том числе у бессимптомных больных, благодаря своей неинвазивности и возможности одновременного выявления неоплазий различных локализаций [15, 23]. В настоящее время активно ведутся разработки и клиническая валидация тест-систем для генетического скрининга злокачественных новообразований различных локализаций. В табл. 1 представлены тест-системы геномной диагностики, которые, в отличие от многочисленных рутинно используемых скрининговых лабораторно-инструментальных методик, позволяют с применением одного образца периферической крови верифицировать различные нозологии ЗНО, в том числе не включенные в утвержденные программы скрининга [12, 18]. Данные тесты характеризуются высокой специфичностью и вариабельной чувствительностью, зависящей от дизайна клинического исследования, популяционных особенностей, продолжительности наблюдения и т.д. [12, 33]. Однако ни одна из технологий мультиопухолевой детекции не имеет одобрения для интеграции и использования в качестве скринингового подхода в рамках государственных гарантий и страховой медицины. Тем не менее в 2024 г. в США (FDA) одобрено использование моноопухолевой диагностической тест-системы Shield™ компании Guardant Health на основе молекулярно-генетического анализа геномных мутаций, паттернов метилирования и фрагментации ДНК для раннего выявления КРР. По данным клинического исследования ECLIPSE, включавшего более 20 000 участников с повышенным риском развития КРР, чувствительность анализа цодНК Shield™ составила 83,1 % при 90 % специфичности: положительный результат был зафиксирован у 54/65 пациентов, у которых КРР в последующем подтвержден данными колоноскопии [34].

Важно отметить, что в России в августе 2023 г. зарегистрирован первый отечественный тест для скрининговой диагностики КРР и предраковых образований толстой кишки «ПЦР в реальном времени Sept9-SDC2-Met» компании Биолинк, основанный на анализе метилирования генов *SEPT9* и *SDC2* в цодНК. В 2025 г. В. Бороновой и соавт. [35] опубликованы результаты применения данной тест-системы у 256 лиц (КРР – 18, доброкачественные образования толстой кишки – 109, группа контроля – 129). Тестирование образцов периферической крови позволило выявить все случаи КРР, 11/14 случаев аденом и 10/17 случаев зубчатых образований с общей специфичностью в 90,5 %.

В настоящее время активно проводятся многочисленные глобальные популяционные клинические исследования, направленные на оценку эффективности, безопасности и возможности масштабной интеграции неинвазивных мультиопухолевых технологий диагностики образцов периферической крови в действующие программы

Таблица 1/Table 1

Тест-системы для скрининговой неинвазивной диагностики ЗНО различных локализаций, основанные на молекулярно-генетическом анализе образцов периферической крови
Test-systems for screening non-invasive multi-cancer diagnostics based on molecular genetic analysis of peripheral blood samples

Тест-система/ Test-systems	Производитель/ Manufacturer	Методика молекулярно-генетического анализа/ Methodology of molecular genetic analysis	Результаты валидации тест-системы/ Test-system validation results		Источник/Source
			Специфич- ность/ Specificity	Чувствитель- ность/ Sensitivity	
Galleri®	GRAIL, США/ GRAIL, USA	Анализ паттернов метилирования цоДНК методом таргетного бисульфитного секвенирования/ Analysis of methylation patterns ctDNA using targeted bisulfite sequencing	>99 %	51,5 %	[24]
CancerSEEK	Exact Sciences, США/ Exact Sciences, USA	Анализ геномных изменений методом мультиплексного ПЦР-секвенирования цоДНК в сочетании с иммуноферментным анализом белковых биомаркеров/ Analysis of genomic changes using multiplex PCR-sequencing ctDNA in combination immunoassays of plasma protein	>99 %	70 %	[25]
Cancerguard™	Exact Sciences, США/ Exact Sciences, USA	Анализ паттернов метилирования цоДНК методом ПЦР в режиме реального времени после бисульфитной конверсии ДНК в сочетании с иммуноферментным анализом белковых биомаркеров/ Analysis of methylation patterns ctDNA using real-time PCR following bisulfite conversion of DNA in combination immunoassays of plasma protein	>95 %	41,4 %	[26]
SPOT-MAS™	Gene Solutions, Вьетнам/ Gene Solutions, Vietnam	Сочетание анализа метилирования 450 таргетных регионов (полученных Chen и соавт. (2020) [27]), полногеномного метилирования, вариации длины фрагментов, аббераций числа копий ДНК и концевых мотивов методом высокопроизводительного таргетного и неглубокого полногеномного бисульфитного секвенирования цоДНК/ Combined analysis of methylation patterns of 450 target regions (obtained by Chen et al. (2020) [27]), genome-wide methylation profiles, fragment length variations, DNA copy number aberrations and end motifs by targeted and genome-wide bisulfite sequencing ctDNA	>99 %	70,8 %	[28]
EpiVisio™	AnchorDx, Китай/ AnchorDx, China	Анализ паттернов метилирования цоДНК методом таргетного секвенирования/Analysis of methylation patterns ctDNA using targeted sequencing	81,5 %	83 %	[29]
cfMeDIP-seq	Adela Inc., США/ Adela Inc., USA	Анализ паттернов метилирования CpG-богатых участков цоДНК методом секвенирования/ Analysis of methylation patterns CpG-rich regions of ctDNA using sequencing	>99 %	80,7 %	[30]
DEEPGENT™	Quantgene, США/ Quantgene, USA	Анализ геномных изменений цоДНК методом высокопроизводительного NGS-исследования/ Analysis of genomic changes ctDNA using next generation sequencing (NGS)	95 %	91,1 %	[31]
DELFI	Delfi Diagnostics, США/ Delfi Diagnostics, USA	Анализ паттернов фрагментации цоДНК методом полногеномного секвенирования/ Analysis of cfDNA fragmentation patterns using genome-wide sequencing	98 %	73 %	[32]
IvyGeneCOR® Test	Laboratory for Advanced Medicine, США/ Laboratory for Advanced Medicine, USA	Анализ паттернов метилирования цоДНК/ Analysis of methylation patterns ctDNA	90 %	84 %	[18]

Окончание таблицы 1/End of Table 1

Тест-система/ Test-systems	Производитель/ Manufacturer	Методика молекулярно-генетического анализа/ Methodology of molecular genetic analysis	Результаты валидации тест-системы/ Test-system validation results		Источник/Source
			Специфич- ность/ Specificity	Чувствитель- ность/ Sensitivity	
Omni1	Avida Biomed, США/ Avida Biomed, USA	Анализ паттернов метилирования цоДНК методом таргетного секвенирования/ Analysis of methylation patterns ctDNA using targeted sequencing	89 %	65 %	[12]
PanSeer	Singlera Ge- nomics, Китай/ Singlera Ge- nomics, China	Анализ паттернов метилирования цоДНК методом бисульфитного таргетного секвенирования/ Analysis of methylation patterns ctDNA using targeted bisulfite sequencing	96 %	88 %	[27]

Примечания: цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК; ПЦР – полимеразная цепная реакция; DELFI (DNA Evaluation of Fragments for Early Interception); NGS (next generation sequencing) – секвенирование нового поколения; SPOT-MAS (screen for the presence of tumor by DNA methylation and size), cfMethyl-Seq (cell-free DNA Methylome Sequencing); таблица составлена авторами.

Notes: ctDNA – circulating tumor DNA, PCR – polymerase chain reaction, DELFI (DNA Evaluation of Fragments for Early Interception), NGS (next generation sequencing), SPOT-MAS (screen for the presence of tumor by DNA methylation and size), cfMethyl-Seq (cell-free DNA Methylome Sequencing); created by the authors.

скрининга [12]. К примеру, в феврале 2024 г. национальные институты здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) инициировали сеть клинических исследований «The Cancer Screening Research Network (CSRN)» для оценки новых технологий скрининговой неинвазивной диагностики ЗНО различных локализаций (Multi-cancer detection, MCD), основанных на анализе опухолеспецифических маркеров методом жидкостной биопсии [36].

Одними из наиболее перспективных тест-систем являются Galleri® (GRAIL, США) и Cancerguard™ (Exact Sciences, США), получившие в настоящее время от FDA модульное одобрение в рамках статуса «прорывного устройства» (Breakthrough Device) и «лабораторно разработанных тестов» (laboratory-developed test, LDT), в связи с чем они могут быть рекомендованы и назначены лечащим врачом в рамках клинических исследований или же на коммерческой основе [36].

Тест Galleri® (GRAIL, США)

Компания GRAIL была основана в 2016 г. и с момента запуска проектов активно ведет разработку и клиническую валидацию технологий MCD. За годы исследований удалось определить, оценить и расширить категории биомаркеров, которые могут быть использованы в крупных когортных клинических исследованиях для совершенствования подходов к скрининговой диагностике ЗНО различных локализаций.

Тест Galleri® компании GRAIL (США) разработан и валидирован с привлечением более 300 000 участников (табл. 2). Данный тест основан на исследовании образцов периферической крови с

использованием методик высокопроизводительного секвенирования, передовых технологий анализа данных и машинного обучения для обнаружения более 50 нозологий ЗНО с возможностью идентификации органной принадлежности опухоли на основании анализа паттернов метилирования цоДНК.

Основой для разработки, совершенствования и валидации тест-системы Galleri® послужили результаты проспективного исследования случайного контроля Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA), проведенного в период с 2016 по 2024 г. и включавшего 15 254 участника с/без ЗНО из 142 центров США и Канады, с целью оценки различных категорий цоДНК методом высокопроизводительного секвенирования и разработки модели машинного обучения для детекции и дифференциации ЗНО. Исследование CCGA включало 3 заранее определенных подисследования с 5-летним периодом наблюдения [37].

В 1-м подисследовании «Discovery» (Открытие) произведена разработка прототипов тестов и 10 классификаторов машинного обучения при использовании 3 различных комплексных подходов к молекулярно-генетическому анализу: полногеномное бисульфитное секвенирование цоДНК (классификатор «полногеномное метилирование»), таргетное секвенирование 507 генов цоДНК/лейкоцитов (классификаторы «однонуклеотидный вариант с/без корреляции клонального гемопоэза»), полногеномное секвенирование цоДНК/лейкоцитов/образцов опухолевой ткани (классификаторы «число копий соматических вариантов с/без оценки корреляции клонального гемопоэза», «конечные точки фрагментов», «вариации длины

Таблица 2/Table 2

Завершенные клинические исследования тест-системы Galleri® (GRAIL, США)
Completed clinical trials of the Galleri® test-systems (GRAIL, USA)

Клиническое исследование/ Clinical trials	Участники/ Participants	Цель исследования/ Purpose of the study	Результаты исследования/ Results of the study	Источник/ Source
Перспективное мультицентровое наблюдательное исследование Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA) (NCT02889978) [37], Северная Америка, 2016–2024 гг./ Prospective multicenter observational Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA) (NCT02889978) [37], North America, 2016–2024	15 254 (56 % – лица с впервые диагностированным ЗНО (>50 типов) при отсутствии специфического лечения, 44 % – лица без ЗНО)/ 15 254 (56 % – individuals with the first diagnosed cancers (>50 types) in the absence of specific treatment, 44 % – individuals without cancers).	Сбор биологических образцов у лиц с впервые диагностированным ЗНО (кровь и опухолевая ткань) и у лиц без ЗНО (кровь) для оценки популяционной гетерогенности данных групп с разработкой модели детекции ЗНО/ Collect biological samples from participants with a new diagnosis of cancer (blood and tumor tissue) and from participants who do not have a diagnosis of cancer (blood) in order to characterize the population heterogeneity in cancer and non-cancer participants and to develop models for distinguishing cancer.	Разработан и валидирован тест для раннего выявления ЗНО различных локализаций/ Multi-cancer early detection test developed and validated.	[37]
	Подисследование 1 «Discovery» (Открытие): 2 800 (1 628 участников с >20 типами ЗНО и 1 172 – без ЗНО), разделенные на группы обучения и валидации/ Substudy 1 «Discovery»: 2 800 (1 628 individuals with >20 types of cancers and 1 172 – without cancers) randomly assigned to independent training or validation groups.	Оценка характеристик цоДНК на прототипных анализаторах и классификаторах машинного обучения для верификации наиболее перспективного подхода к тесту ранней диагностики ЗНО различных локализаций/ Evaluated cfDNA features in prototype assays and prototype machine-learning classifiers to determine the most promising approach for an multi-cancer early detection test.	Для дальнейшего анализа выбран классификатор машинного обучения «полногеномное метилирование», основанный на результатах бисульфитного секвенирования цоДНК (при 98 % специфичности чувствительность теста составила 39 % в группе обучения и 34 % в группе валидации), точность прогнозирования происхождения ЗНО – 75 %/ А «whole-genome methylation» machine learning classifier based on results bisulfite sequencing of ctDNA was select for further research (39 % sensitivity in training group and 34 % in validation group at 98 % specificity), cancer signal origin prediction accuracy – 75 %.	[38]
	Подисследование 2: 7 043 – 4 841 (2 836 участников с >50 типами ЗНО и 2 005 – без ЗНО) + 2 202 женщины без ЗНО, проходящие скрининговую маммографию из исследования STRIVE (NCT03085888) [39], разделенные на группы обучения и валидации/ Substudy 2: 7 043 – 4 841 (2 836 individuals with >50 types of cancers and 2 005 – without cancers) + 2 202 women without cancer undergoing screening mammography from the STRIVE study (NCT03085888) [39] randomly assigned to independent training or validation groups.	Разработка и клиническая валидация теста для раннего выявления ЗНО различных локализаций, основанного на методе таргетного метилирования цоДНК/ Development and clinical validation of the multi-cancer early detection test based on the method of targeted methylation of ctDNA.	Специфичность – 99,3 %, чувствительность – 43,9 % (I ст. – 18 %, II ст. – 43 %, III ст. – 81 %, IV ст. – 93 %), точность прогнозирования происхождения ЗНО – 96 %, доля ложноположительных результатов – 0,7 %/ Specificity – 99.3 %, sensitivity – 43.9 % (stage I – 18 %, stage II – 43 %, stage III – 81 %, stage IV – 93 %), cancer signal origin prediction accuracy – 96 %, the proportion of false positive results – 0.7 %.	[40]
	Подисследование 3: 4 077 (2 823 участников с >50 типами ЗНО и 1 254 без ЗНО)/ Substudy 3: 4 077 (2 823 individuals with >50 types of cancers and 1 254 – without cancers).	Дальнейшая клиническая валидация теста для раннего выявления ЗНО различных локализаций, основанного на методе таргетного метилирования цоДНК/ Further clinical validation of the multi-cancer early detection test based on the method of targeted methylation of ctDNA.	Специфичность – 99,5 %, чувствительность – 51,5 % (I ст. – 16,8 %, II ст. – 40,4 %, III ст. – 77,0 %, IV ст. – 90,1 %), точность прогнозирования происхождения ЗНО – 88,7 %/ Specificity – 99.5 %, sensitivity – 51.5 % (stage I – 16.8 %, stage II – 40.4 %, stage III – 77.0 %, stage IV – 90.1 %), cancer origin prediction accuracy – 88.7 %.	[24]

Окончание таблицы 2/End of Table 2

Клиническое исследование/ Clinical trials	Участники/ Participants	Цель исследования/ Purpose of the study	Результаты исследования/ Results of the study	Источник/ Source
<p>Перспективное мультицентровое когортное наблюдательное исследование STRIVE (NCT03085888), 2017–2022 гг./</p> <p>Prospective multicenter observational cohort study STRIVE (NCT03085888), 2017–2022</p>	<p>99 481 женщина без идентифицированного ЗНО, проходящая скрининговую маммографию/</p> <p>99 481 women without cancers undergoing screening mammography.</p>	<p>Валидация теста с 5-летним периодом наблюдения/</p> <p>Validation of the test with a 5-year follow-up period.</p>	<p>Не обнаружены/</p> <p>Not made public.</p>	[39]
<p>Перспективное мультицентровое исследование PATHFINDER (NCT04241796) [41], США, 2019–2020 гг./</p> <p>Prospective multicenter study PATHFINDER (NCT04241796) [41], USA, 2019–2020</p>	<p>6 662 участника ≥50 лет без признаков и симптомов ЗНО/</p> <p>6 662 participants ≥50 years without signs and symptoms of cancers.</p>	<p>Интеграция теста в клиническую практику с анализом времени и объема диагностических исследований, необходимых для подтверждения диагноза ЗНО лечащим врачом/</p> <p>Integration of the test into clinical practice with an analysis of the time and scope of diagnostic studies required to confirm the diagnosis of cancer confirmation by the physician.</p>	<p>Положительный тест в 1,4 % (92/6662) случаев, из которых у 38 % (35/92) подтверждено ЗНО. Специфичность – 99,1 % (6235/6290). Медиана времени до завершения диагностического поиска, определяемого лечащим врачом – 79 (37–219) дней: 57 дней (33–143) при истинно положительных и 162 (44–248) дня при ложноположительных случаях. Точность предсказания происхождения ЗНО в истинно положительных случаях – 97 % (33/34)/</p> <p>A positive test was detected in 1.4 % (92/6662) of cases. Of these, 38 % (35/92) of cases subsequently had a confirmed cancer. Specificity – 99.1 % (6235/6290). Median time to diagnostic resolution – 79 (37–219) days: 57 (33–143) days for true positive cases, 162 (44–248) days for false positive cases. Cancer signal origin prediction accuracy in true positive cases – 97 % (33/34).</p>	[42]
<p>Мультицентровое, проспективное, наблюдательное исследование SYMPLIFY (ISRCTN10226380), Англия, Уэльс (с 7 июля по 30 ноября 2021 г.)/</p> <p>Multicentre prospective observational SYMPLIFY (ISRCTN10226380) study, England, Wales (July 7 to November 30, 2021)</p>	<p>5 461 участник ≥18 лет с подозрением ЗНО (у 6,7 % диагноз ЗНО в последующем подтвержден)/</p> <p>5 461 participants ≥ 18 years old with suspected cancer (the diagnosis of malignant neoplasms was subsequently confirmed in 6.7 %)</p>	<p>Оценка эффективности теста для раннего выявления ЗНО различных локализаций, основанного на таргетном метилировании, у пациентов с симптомами, подозрительными в отношении ЗНО, направленных для обследования при периоде наблюдения до диагностического разрешения или до 9 мес/</p> <p>Evaluate the performance of a methylation-based multicancer early detection (MCED) diagnostic test in patients with symptoms suspicious for cancers referred for examination during the observation period until diagnostic resolution or up to 9 months.</p>	<p>Положительная прогностическая ценность – 75,5 %, отрицательная прогностическая ценность – 97,6 %, чувствительность – 66,3 % (I ст. – 24,2 %, IV ст. – 95,3 %), специфичность – 98,4 %. Точность предсказания происхождения ЗНО – 84,8 %/</p> <p>Positive predictive value – 75.5 %, negative predictive value – 97.6 %, sensitivity – 66.3 % (stage I – 24.2 %, stage IV – 95.3 %), specificity – 98.4 %. Prediction accuracy of the site of origin cancer – 84.8 %.</p>	[43]

Примечания: ЗНО – злокачественные новообразования; цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК; таблица составлена авторами.

Notes: MN – malignant neoplasms, ctDNA – circulating tumor DNA; created by the authors.

фрагментов», «аллельный дисбаланс») в сравнении с анализом клинических данных (возраст, анамнез курения, семейный анамнез рака молочной железы/яичников) и «pan-feature» классификатор, сочетающий все 3 комплексных подхода к секвенированию в когорте из 2 800 участников с/без ЗНО.

Наиболее высокую чувствительность в диапазоне 33–40 % при 98 % специфичности продемонстрировали классификатор «полногеномное метилирование», «однонуклеотидный вариант с корреляцией клонального гемопоэза» и «pan-feature» классификатор». В свою очередь, чувствительность классификатора на основании анализа клинических данных составила 2,6 %. При последующем определении клинического предела обнаружения на основе циркулирующей фракции аллелей опухоли установлено, что «полногеномное метилирование» являлось одним из наиболее чувствительных, не требующих секвенирования лейкоцитов, при наиболее низком показателе клинического предела обнаружения, а также наиболее высокой точности прогнозирования происхождения ЗНО на основании парного анализа образцов периферической крови и опухолевой ткани 127 больных: 75 % (95/127) vs 41 % (52/127) и 35 % (44/127) для классификаторов «число копий соматических вариантов» и «однонуклеотидный вариант с корреляцией клонального гемопоэза» соответственно. В связи с чем для подисследования 2 отобран подход, основанный на метилировании [38].

Последующая разработка и отбор ключевых маркеров производились на независимой когорте из 7 043 участников с/без ЗНО с использованием метода бисульфитного секвенирования на панели из более 100 000 участков метилирования [40]. В последующем 3-м подисследовании осуществлялась клиническая валидация разработанной панели маркеров на независимой когорте из 4 077 участников с/без ЗНО с использованием технологий машинного обучения для обработки результатов тестирования и прогнозирования происхождения ЗНО (табл. 2) [24].

Параллельно в проспективном исследовании PATHFINDER [41] оценивалась осуществимость интеграции Galleri® в клиническую практику у 6 662 лиц старшей возрастной группы без ЗНО. Результаты тестирования отправлялись лечащему врачу и участникам исследования в течение ~15 дней с момента забора периферической крови. При наличии положительных результатов последующее диагностическое обследование с целью подтверждения ЗНО координировалось лечащим врачом на основании утвержденных стандартов и протоколов без специально разработанных для исследования алгоритмов верификации. Показатель выявления ЗНО соответствовал утвержденным при скрининге и составил 0,53 % (35/6621) (табл. 2) [42]. Последующая проспективная оценка теста Galleri® для использования в качестве скрининга

производилась в исследовании SYMPLIFY на базе больниц Национальной службы здравоохранения (National Health Service, NHS) Англии и Уэльса у 5 461 пациента с симптомами и признаками, подозрительными в отношении ЗНО, у 6,7 % из которых в последующем диагноз подтвержден стандартными методами. Положительный результат тестирования зарегистрирован в 5,9 % (323/5461) случаев, из которых истинно положительные составили 75,5 % (244/323) (табл. 2) [43]. Для интеграции теста Galleri® в утвержденные программы скрининга в США и Англии инициирована дальнейшая масштабная проспективная оценка клинической значимости методики с привлечением более 190 тыс. участников (табл. 3) [44–47]. К примеру, в исследование NHS-Galleri [44] с 2021 г. включено уже более 140 тыс. бессимптомных лиц с целью оценки эффективности добавления теста к стандартным программам скрининга в отношении снижения заболеваемости ЗНО III и IV стадий при сравнении групп вмешательства (проводится анализ крови) и контроля (кровь хранится) через 3–4 года после рандомизации. Первичные результаты NHS-Galleri будут представлены в 2026 г. [44, 48].

Тест CancerSEEK/ Cancerguard™ (Exact Sciences, США)

Первые прототипы мультимодальной тест-системы CancerSEEK/Cancerguard™ компании Exact Sciences созданы в 2016 г. и оценены в исследовании DETECT-A, набор участников в который осуществлялся в период 2017–19 гг. (табл. 4). Тестирование образцов крови выполнялось на панели, включавшей 61 ампликон по ~75 пар нуклеотидных оснований каждый, с использованием методик ПЦР-секвенирования для анализа 16 генов (*KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA* и др.), а также иммуноферментного анализа для детекции 9 белковых биомаркеров (CA15-3, CA19-9 и др.) [49].

В исследовании DETECT-A анализ периферической крови был интегрирован в стандартную программу скрининга 9 911 женщин без ЗНО. На первом этапе было выявлено 4,9 % пациентов (490/9911) с положительными результатами тестирования, которым в последующем был выполнен забор крови для повторного анализа, направленного на оценку стабильности ранее выявленных геномных перестроек и исключения мутаций, связанных с клональным гемопоэзом, посредством исследования только ранее выявленных маркеров. В результате подтверждено 1,35 % случаев (134/9911), которые анализировались Междисциплинарным комитетом (Multidisciplinary Review Committee, MRC) по амбулаторным историям болезни пациентов с целью исключения патологии, не связанной со ЗНО. Третий этап скрининга включал ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (116/134) или другие лучевые методы диагностики (11/134), которые

Таблица 3/Table 3

Продолжающиеся клинические исследования тест-системы Galleri® (GRAIL, США)

Ongoing clinical trials of the Galleri® test-system (GRAIL, USA)

Клиническое исследование/ Clinical trial	Участники/ Participants (n)	Цель исследования/ Purpose of the study	Дизайн исследования/ Study design
Перспективное, рандомизированное, контролируемое исследование NHS-Galleri (NCT05611632, ISRCTN91431511) [44, 48], Великобритания, 2021–2030/ Prospective randomised controlled NHS-Galleri trial (NCT05611632, ISRCTN91431511) [44, 48], UK, 2021–2030.	142 318 бессимптомных лиц из общей популяции Англии (50–77 лет) с рандомизацией в группы вмешательства (проводится тестирование Galleri®) или контроля (кровь хранится)/ 142 318 asymptomatic participants from the general population in England (50–77 years) randomised to intervention group (Galleri® testing performed) or control group (blood stored).	Оценка эффективности и клинической пользы в отношении снижения заболеваемости и смертности при добавлении теста к стандартам скрининга населения в Великобритании/ Evaluate the effectiveness and clinical benefit in reducing morbidity and mortality when adding a test to standard population screening in the UK.	Результаты тестирования Galleri® будут предоставлены только лицам с положительным сигналом рака из группы вмешательства для последующего обследования и лечения при подтверждении диагноза. Остальные участники не будут информированы о результатах тестирования/ Galleri® test results will only be provided to individuals in the intervention group with a positive cancer signal for follow-up investigations and treatment if the diagnosis is confirmed. Other participants will not be informed of the test results.
Перспективное, многоцентровое интервенционное исследование PATHFINDER 2 (NCT05155605) [45], Северная Америка, 2021–2028/ Prospective multicenter interventional PATHFINDER 2 (NCT05155605) study [45], North America, 2021–2028.	35 885 лиц, подлежащих рекомендованным программам скрининга ЗНО в рамках системы здравоохранения Северной Америки/ 35 885 participants eligible for recommended cancer screening programs within the North American health care system.	Оценка безопасности и эффективности применения теста в популяции лиц, подлежащих рекомендованным программам скрининга ЗНО в Северной Америке/ Evaluate the safety and performance of the test in a population of individuals who are eligible for guideline-recommended cancer screening.	Все участники будут информированы о результатах тестирования. При положительных результатах будет проведено обследование согласно предсказанным нозологиям с оценкой количества и типов диагностических процедур, необходимых для подтверждения диагноза. В различные временные точки также будет проанализировано восприятие участниками результатов тестирования/ All participants will be informed of the test results. In cases with positive results, participants will undergo diagnostic procedures based on the test returned cancer signal origin(s) to determine if they have cancer. The number and types of diagnostic procedures required to achieve diagnostic resolution will be assessed. Participants' perceptions of the test results will also be analyzed at various time points.
Перспективное когортное наблюдательное исследование SUMMIT (NCT03934866) [46], Лондон, Великобритания, 2019–2030/ Prospective cohort observational SUMMIT (NCT03934866) study [46], London, UK, 2019–2030.	13 035 лиц без ЗНО (55–77 лет) с высоким риском развития рака легкого и др. ЗНО в связи со значительным стажем курения, определяемым по валидированным показателям риска/ 13 035 participants without cancers (55–77 years old) with a high risk of developing lung cancer and other cancers due to a significant history of smoking, determined by validated risk indicators.	Клиническая валидация и изучение возможности внедрения НДКТ в программы скрининга рака легкого в группах высокого риска совместно с анализом образцов периферической крови/ Clinical validation and feasibility study of LDCT implementation in lung cancer screening programs in high-risk groups in conjunction with peripheral blood sample analysis.	Забор образца крови и проведение НДКТ при 1-м визите. Последующие ежегодное наблюдение за участниками в течение 3 лет при отрицательных результатах НДКТ/ Blood sampling and LDCT testing at the first visit. Participants will be followed up annually for 3 years if LDCT results are negative.
Мультицентровое перспективное наблюдательное когортное исследование REFLECTION (NCT05205967) [47], Северная Америка, 2021–2026/ Multicenter prospective observational cohort REFLECTION (NCT05205967) study [47], North America, 2021–2026.	17 000 лиц, согласившихся на тестирование в условиях обычной клинической практики/ 17 000 participants agreed to be tested in routine clinical practice.	Изучение опыта применения теста Galleri® в клинических условиях/ Understand the real-world experience of Galleri® in clinical settings.	1-летний период активного наблюдения путем анализа данных электронных медицинских карт + пассивное наблюдение посредством связи с онкологическими регистрами и другими базами данных/ 1-year active surveillance through analysis of data collection from electronic medical records + passive surveillance through relation to cancer registries and other databases.

Примечания: ЗНО – злокачественные новообразования; НДКТ – низкодозная компьютерная томография; таблица составлена авторами.

Notes: MN – malignant neoplasms, LDCT – low-dose computed tomography; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Клинические исследования тест-системы CancerSEEK/Cancerguard™ (Exact Sciences)
Clinical studies of the CancerSEEK/Cancerguard™ test system (Exact Sciences)

Клиническое исследование/ Clinical trial	Участники/ Participants	Методика теста/ Test methodology	Чувствительность/Sensitivity	Результаты/Results	Источник/ Source
DETECT-A, проспективное, мультицентровое, когортное исследование, Lennon и соавт, (2020), США, 2017–2019 гг./ DETECT-A prospective multicenter cohort study, Lennon et al. (2020), USA, 2017–2019.	9 911 женщин 65–75 лет без личного анамнеза ЗНО/ 9 911 women aged 65–75 years with no personal history of cancer.	Анализ 16 генов (<i>AKT1, APC, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, EGFR, FBXW7, FGFR2, GNAS, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN, TP53</i>) методом ПЦР-секвенирования подДНК + иммуноферментный анализ 9 белковых биомаркеров (АФП, СА15-3, СА19-9, CEA, СА 125, HGF, пролактин, OPN, TIMP-1) с последующим подтверждением тестированием в положительных случаях/ Analysis of 16 genes (<i>AKT1, APC, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, EGFR, FBXW7, FGFR2, GNAS, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN, TP53</i>) by PCR-based sequencing of ctDNA + immunoassays of 9 plasma protein (AFP, CA15-3, CA19-9, CEA, CA 125, HGF, Prolactin, OPN, TIMP-1) with subsequent confirmatory testing in positive cases.	30,2 % (29/96) при одинарном тестировании крови; 27,1 % (26/96) при использовании последующего подтверждающего анализа крови; 15,6 % (15/96) при последующей ПЭТ/КТ и 27,1 % (26/96) при использовании любого способа визуализации/ 30,2 % (29/96) with single blood testing; 27,1 % (26/96) with subsequent confirmatory blood testing; 15,6 % (15/96) with subsequent PET/CT and 27,1 % (26/96) with any form of imaging.	95,3 % (9354/9815) при одинарном тестировании крови; 98,9 % (9,707/9,815) при использовании последующего подтверждающего анализа крови; 99,6 % (9,777/9,815) при дополнительном использовании визуализирующих методов/ 95,3 % (9354/9815) with single blood testing; 98,9 % (9707/9815) with subsequent confirmatory blood testing; 99,6 % (9777/9815) with additional imaging.	[49]
Случай-контроль, Cohen и соавт. (2018), США/ Case-control, Cohen et al. (2018), USA	1 817: 1 005 лиц с 8 типами ЗНО (рак яичников, печени, желудка, поджелудочной железы, пищевода, КРП, легких, молочной железы) I–III ст. (I ст. – 20 %, II ст. – 49 %, III ст. – 31 %), не получавшие НАХТ; 812 здоровых лиц группы контроля/ 1 817: 1 005 participants with 8 types of cancer (ovarian, liver, stomach, pancreatic, esophageal, colorectal, lung, breast) stages I–III (I – 20 %, II – 49 %, III – 31 %) who did not receive NACT; 812 healthy individuals in the control group.	Анализ 16 генов (<i>NRAS, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, APC, EGFR, BRAF, CDKN2A, PTEN, FGFR2, HRAS, KRAS, AKT1, TP53, PPP2R1A, GNAS</i>) методом ПЦР-секвенирования подДНК + иммуноферментный анализ 8 белковых биомаркеров (СА-125, СА19-9, CEA, HGF, Myeloperoxidase, OPN, Prolactin, TIMP-1) с использованием методик машинного обучения для интерпретации результатов/ Analysis of 16 genes (<i>NRAS, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, APC, EGFR, BRAF, CDKN2A, PTEN, FGFR2, HRAS, KRAS, AKT1, TP53, PPP2R1A, GNAS</i>) by PCR-based sequencing of ctDNA + immunoassays of 8 plasma protein (CA-125, CA19-9, CEA, HGF, Myeloperoxidase, OPN, Prolactin, TIMP-1) with using machine learning methods to interpret the results.	70 %, варьировала в зависимости от типа ЗНО (98 % при раке яичников, 33 % при раке молочной железы) и распространенности процесса (I ст. – 43 %, II – 73 %, III – 78 %)/ 70 %; varied depending on the type of cancer (98 % for ovarian cancer, 33 % for breast cancer) and stage (I – 43 %, II – 73 %, III – 78 %).	>99 % (7/812 здоровых лиц контрольной группы с положительным результатом)/ >99 % (7/812 healthy controls scored positive).	[25]

Окончание таблицы 4/End of Table 4

Клиническое исследование/ Clinical trial	Участники/ Participants	Методика теста/ Test methodology	Результаты/Results		Источник/ Source
			Чувствительность/Sensitivity	Специфичность/Specificity	
Случай-контроль, Douville и соавт. (2020), США/ Case-control, Douville et al. (2020), USA	2 231: 883 лиц с 8 типами ЗНО (рак яичников, печени, желудка, поджелудочной железы, пищевода, КРР, легких, молочной железы) из выборки Cohen и соавт. (2018) [25]; 1 348 здоровых лиц группы контроля/ 2,231: 883 participants with 8 types of cancer (ovarian, liver, stomach, pancreatic, esophageal, colorectal cancer, lung, and breast cancer) from the cohort of Cohen et al. (2018) [25]; 1 348 healthy individuals in the control group.	Анализ соматических мутаций + белковых биомаркеров дополнен ПЦР-секвенированием для оценки анеуплоидии (RealSeqS) с использованием методик машинного обучения для интерпретации результатов/ Somatic mutation analysis + plasma proteins supplemented PCR-sequencing for aneuploidy assessment (RealSeqS) with using machine learning techniques for results interpretation.	80 %	99 % (1 % из 812 здоровых лиц контрольной группы с положительным результатом)/ 99 % (1 % of 812 healthy controls scored positive).	[50]
Клиническое валидационное исследование/ Clinical validation study	1 124 (324 лиц с 19 типами ЗНО и 800 без ЗНО)/ 1 124 (324 participants with 19 types of cancer and 800 without cancers).	Комбинированная оценка уровня белковых биомаркеров путем иммуноферментного анализа и метилирования цоДНК методом ПЦР в реальном времени/ Combined assessment of plasma proteins levels by immunoassays and methylation of cDNA using real-time PCR.	Исключая рак молочной железы и рак предстательной железы/ Excluding breast cancer and prostate cancer:		[26]
			55,6 % (I ст. – 26,8 %, II ст. – 42,9 %, III ст. – 63,6 %, IV ст. – 89,3 %)/ 55,6 % (stage I – 26,8 %, stage II – 42,9 %, stage III – 63,6 %, stage IV – 89,3 %).	97,4 %	

Примечания: ЗНО – злокачественные новообразования; НАХТ – неoadъювантная химиотерапия; КРР – колоректальный рак, цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК, ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; DETECT-A – Detecting cancers Earlier Through Elective mutation-based blood Collection and Testing; таблица составлена авторами.

Notes: MN – malignant neoplasms, NACT – neoadjuvant chemotherapy, CRC – colorectal cancer, ctDNA – circulating tumor DNA, PET/CT – positron emission tomography combined with computed tomography, DETECT-A – Detecting cancers Earlier Through Elective mutation-based blood Collection and Testing; created by the

позволили идентифицировать патологические изменения в 50 % (64/127) случаев. При последующем обследовании 64 пациентов с выявленными патологическими изменениями диагноз ЗНО подтвержден в 41 % случаев. Трехэтапный анализ с использованием повторного исследования крови и визуализирующих методик позволил увеличить специфичность исследования, однако закономерно снижал его чувствительность [49].

В общей совокупности в исследовании DETECT-A скрининговое обследование с включением трехкомпонентного анализа в когорте из 9 911 женщин позволило идентифицировать 96 случаев ЗНО (0,97 %): 26 случаев выявлено благодаря анализу крови, 24 – по методикам стандартного скрининга, 46 – были пропущены двумя скрининговыми алгоритмами и выявлены на основании симптомов и последующего диагностического обследования [49].

Параллельно DETECT-A исследованию, результаты которого были опубликованы в 2020 г., J.D. Cohen et al. [25] в 2018 г. представлена усовершенствованная версия анализа крови, названная аббревиатурой «CancerSEEK», которая подразумевала комбинированную оценку генетических альтераций в 16 драйверных генах методом мультиплексного ПЦР-секвенирования цДНК и уровня 8 белковых биомаркеров методом иммуноферментного анализа (табл. 4).

При анализе общедоступных баз данных результатов секвенирования J.D. Cohen et al. установили, что существует дробно-степенная зависимость между количеством ампликонов и чувствительностью теста с плато при ~60 ампликонах, превышение которого не способствует существенному повышению выявляемости случаев ЗНО, однако увеличивает вероятность ложноположительных результатов. В итоге создана панель из 61 ампликона (каждый по ~33 пары нуклеотидных оснований), способная оценить мутации в 1 933 различных геномных позициях.

Разработанная технология, согласно теоретическим подсчетам на наборе данных Каталога соматических мутаций при раке (Catalog of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC), могла бы обнаружить 41 % случаев рака печени и 95 % случаев рака поджелудочной железы [51]. На практике же панель на основе ПЦР-секвенирования в сравнении с полногеномным секвенированием продемонстрировала значительно более высокую чувствительность, детектировав по крайней мере 1 мутацию в 82 % случаев, 2 мутации в 47 % случаев и более 2 мутаций в 8 % случаев ЗНО (n=805). Парный анализ образцов опухолевой ткани и периферической крови 153 пациентов продемонстрировал наличие идентичной мутации в 90 % случаев. Применение теста CancerSEEK для анализа образцов периферической крови 1 817 лиц с/без ЗНО продемонстрировало высокую специфичность и

вариабельную чувствительность, зависящую от типа ЗНО и распространенности процесса (табл. 4). Важно отметить, что тест-система CancerSEEK также включала алгоритм статистического анализа для классификации образцов и предсказания происхождения ЗНО, точность которого составила 83 % [25].

В работе C. Douville et al. [50] представлен тест на основе ПЦР-секвенирования повторяющихся элементов (Repetitive Element Aneuploidy Sequencing System, RealSeqS), позволяющий детектировать анеуплоидии (или вариации числа копий хромосом) в малом количестве биологической жидкости (крови), содержащей около 3 пг ДНК. Используя одну пару праймеров, RealSeqS позволял амплифицировать около 350 000 геномных локусов со средним размером 43 пары нуклеотидных оснований. Метод на основе ампликонов имел больше преимуществ по сравнению с полногеномным и экзомным секвенированием, включая более простой и быстрый рабочий процесс, не требующий создания библиотек, низкую потребность во входной ДНК и упрощенный вычислительный анализ.

Тест RealSeqS использовался для обнаружения анеуплоидии у 883 пациентов с 8 различными ЗНО из выборки J.D. Cohen et al. [25] с порогом специфичности в 99 %, полученным при анализе 1 348 образцов плазмы здоровых лиц. Оценка результатов RealSeqS производилась с использованием методик машинного обучения при 10-кратной перекрестной проверке. Было установлено, что анеуплоидия встречается чаще, чем мутации в образцах плазмы онкологических больных (49 vs 34 %), вне зависимости от стадии заболевания, в особенности при I и II стадиях. Кроме того, анеуплоидия была обнаружена в 242 (42 %) образцах, в которых не были детектированы мутации в исследовании J.D. Cohen et al. [25], однако, напротив, мутации были обнаружены в 112 (25 %) образцах, в которых анеуплоидия не была выявлена. Сочетание анализа анеуплоидии, соматических мутаций и 8 белковых биомаркеров обеспечило высокую чувствительность и специфичность теста (табл. 4) [50].

Для определения окончательного дизайна мультиомодального теста CancerSEEK/Cancerguard™ компания Exact Sciences инициировала проспективное исследование ASCEND-2 с привлечением более 11 000 участников ≥50 лет с/без ЗНО из 151 центра США и Европы для оценки категорий биомаркеров и разработки классификаторов машинного обучения. В сентябре 2025 г. компания Exact Sciences объявила о выпуске коммерчески доступного в США теста Cancerguard™, основанного на оценке в периферической крови уровня белковых биомаркеров путем иммуноферментного анализа и метилирования цДНК методом ПЦР в реальном времени после бисульфитной конверсии ДНК (Target Enrichment Long-probe Quantitative Amplified Signal, TELQAS) с после-

дующей биоинформатической фильтрацией и обработкой классификатором машинного обучения. Чувствительность теста, по данным клинического валидационного исследования для 6 наиболее агрессивных типов ЗНО с самой низкой 5-летней выживаемостью (рак поджелудочной железы, пищевода, печени, легкого, желудка и яичников), составила 67,9 % (табл. 1, 4) [26].

Для дальнейшего подтверждения клинической пользы и широкой интеграции теста Cancerguard™ в методологии стандартного скрининга компания Exact Sciences в соответствии с одобренной FDA программой Investigational Device Exemption (IDE) промотировала исследование Falcon (NCT06589310) [52] с планируемым включением более 25 тыс. участников для оценки диагностических и лечебных стратегий, а также клинических исходов лиц, прошедших тестирование крови в период 2024–2031 гг. Участникам планируется проведение ежегодного анализа Cancerguard™ в течение 3 лет с 5-летним периодом наблюдения в отрицательных случаях. В свою очередь, набор когорты контроля будет осуществлен на основе анализа электронных источников о пациентах, не проходивших Cancerguard™-тестирование. Первичные результаты исследования Falcon будут представлены в 2030 г. [52].

Клинический потенциал интеграции в стандартные программы скрининга геномной неинвазивной диагностики ЗНО различных локализаций

Лечение ЗНО требует значительных экономических и медико-социальных ресурсов [53]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что технологии неинвазивной скрининговой диагностики ЗНО различных локализаций на основе анализа геномных и эпигеномных процессов в периферической крови при интеграции в стандартные программы скрининга могут способствовать расширению когорты пациентов групп риска, требующих клинично-инструментального мониторинга для ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики [12].

Кроме того, технологии молекулярно-генетического популяционного скрининга могут существенно изменить общие парадигмы ранней диагностики ЗНО и преодолеть ограничения существующих органоспецифичных диагностических методов, позволяя идентифицировать широкий спектр онкологической патологии, в частности, не охватываемой традиционными методами исследования (рак поджелудочной железы, яичников и т.д.) [54, 55]. Персонализированный подход к динамическому наблюдению с использованием неинвазивных диагностических методик, в том числе у лиц с наследственной онкологической синдромальной патологией, обеспечивает раннюю диагностику и профилактику, снижая частоту проведения инва-

зивных процедур и улучшая качество жизни. В подтверждение эффективности D. Wong et al. [56] продемонстрировали 67,6 % положительную прогностическую ценность раннего выявления ЗНО при помощи мультимодального анализа цоДНК у 89 пациентов с онкологическим наследственным синдромом Ли–Фраумени.

Согласно прогнозам, в США ранняя диагностика ЗНО при интеграции технологий мультиопухолевого анализа образцов периферической крови позволит снизить финансовые расходы на лечение онкологических больных примерно на 260 млрд долларов в год [12]. В исследовании E. Hubbell et al. [57] моделирование эффективности интеграции мультиопухоловой технологии неинвазивной диагностики при анализе эпидемиологических данных базы Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) продемонстрировало прогностическое снижение ежегодной заболеваемости ЗНО III–IV стадий в США на 78 % и смертности на 26 %.

Однако экономическая целесообразность широкого применения мультиопухолевых технологий диагностики крови зависит от таких факторов, как эффективность анализа (его чувствительность, специфичность, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов), стоимость исследования, комплаентность пациента в отношении соблюдения последующих рекомендаций для постановки окончательного диагноза и т.д. [58, 59]. Кроме того, важной составляющей являются корректная интерпретация результатов исследования и последующий диагностический поиск с возможностью динамического наблюдения при отсутствии верифицируемого ЗНО [60].

Разработка и клиническая валидация перспективных тестов Galleri® (GRAIL, США) и Cancerguard™ (Exact Sciences, США) демонстрируют методологии анализа и оценки категорий биомаркеров, а также пути интеграции мультиопухоловой технологии неинвазивной диагностики в клиническую практику для оценки ее применимости и эффективности. Однако ни одна из разработанных тест-систем не имеет соответствующего одобрения для использования в рамках государственных гарантий и страховой медицины в целях скрининга [61]. Кроме того, несмотря на свою эффективность, современные технологии неинвазивной диагностики ЗНО различных локализаций требуют валидации, особенно в отношении детекции ранних стадий заболевания [62]. В настоящее время актуализировано проведение широкомасштабных популяционных исследований, позволяющих оценить эффективность интеграции неинвазивной скрининговой технологии мультиопухоловой диагностики [63, 64], а также поиск новых молекулярно-биологических маркеров неопластического процесса, в том числе с возможностью мультимодального анализа вариаций геномных и негеномных биомаркеров

с использованием различных технологических подходов (ПЦР, секвенирование) для разработки диагностических платформ [65].

Заключение

Неинвазивный молекулярно-генетический скрининг ЗНО различных локализаций на основании анализа образцов периферической крови является актуальной задачей в области онкологии, биологии, клинической и молекулярной генетики. Результаты мультицентровых исследований, а также достижения в подходах мультимодального

анализа геномных и эпигеномных процессов при оценке популяционно и клинически разнородных категорий пациентов способствуют обеспечению высокой чувствительности, специфичности и экономической эффективности разработанных тест-систем. В настоящее время для многонационального населения Российской Федерации актуальна разработка популяционно-ориентированных технологий мультиопухолевой неинвазивной диагностики образцов периферической крови с учетом расовой и этнической принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. World Health Assembly Resolution WHA70, 2017. [Internet]. [cited 25.10.25]. URL: chrome-extension://efaidnbmninnbpcapcglclefindmkaj/https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R12-en.pdf.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229–63. doi:10.3322/caac.21834.
3. World Population Review. Cancer Rates by Country 2025. [Internet]. [cited 03.10.25]. URL: https://worldpopulationreview.com/country-rankings/cancer-rates-by-country.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-298-8.
5. US Preventive Services Task Force; Nicholson W.K., Silverstein M., Wong J.B., Barry M.J., Chelmsow D., Coker T.R., Davis E.M., Jaén C.R., Krousel-Wood M., Lee S., Li L., Mangione C.M., Rao G., Ruiz J.M., Stevermer J.J., Tsevat J., Underwood S.M., Wiehe S. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2024; 331(22): 1918–30. doi: 10.1001/jama.2024.5534.
6. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W.Jr., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Phipps M.G., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 320(7): 674–86. doi: 10.1001/jama.2018.10897.
7. US Preventive Services Task Force; Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M., Donahue K.E., Doubeni C.A., Krist A.H., Kubik M., Li L., Ogedegbe G., Owens D.K., Pbert L., Silverstein M., Stevermer J., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325(19): 1965–77. doi: 10.1001/jama.2021.6238.
8. US Preventive Services Task Force; Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Bibbins-Domingo K., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Ebell M., Epling J.W.Jr., Kemper A.R., Krist A.H., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Silverstein M., Simon M.A., Siu A.L., Tseng C.W. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 319(18): 1901–13. doi: 10.1001/jama.2018.3710.
9. US Preventive Services Task Force; Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M., Donahue K.E., Doubeni C.A., Epling J.W.Jr., Kemper A.R., Krist A.H., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Silverstein M., Simon M.A., Siu A.L., Tseng C.W. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325(10): 962–70. doi: 10.1001/jama.2021.1117.
10. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н. Минюст России 2021; 64042: 1–158. [*On Approval of the Procedure for Conducting Preventive Medical Examinations and Medical Screenings of Certain Groups of the Adult Population: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 27, 2021, № 404n*. Ministry of Justice of Russia 2021; 64042: 1–158 (in Russian)].
11. Baccolini V., Isonne C., Salerno C., Giffi M., Migliara G., Mazzalai E., Turatto F., Sinopoli A., Rosso A., De Vito C., Marzuillo C., Villari P.

- The association between adherence to cancer screening programs and health literacy: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2022; 155: 106927. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106927.
12. Imai M., Nakamura Y., Yoshino T. Transforming cancer screening: the potential of multi-cancer early detection (MCEd) technologies. *Int J Clin Oncol*. 2025; 30(2): 180–93. doi:10.1007/s10147-025-02694-5.
13. Михайленко Д.С., Перепечин Д.В., Ефремов Г.Д., Сивков А.В., Аполихин О.И. Определение мутации генов FGFR3 и PIK3CA в ДНК из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 4: 38–41. [Mikhailenko D.S., Perepechin D.V., Efremov G.D., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. Detection of FGFR3 and PIK3CA mutations in DNA isolated from urine sediment of bladder cancer patients. *Experimental and Clinical Urology*. 2015; 4: 38–41. (in Russian)].
14. Кит О.И., Максимов А.Ю., Дженкова Е.А., Тимошкина Н.Н. Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022; 77(3): 214–24. [Kit O.I., Maksimov A.Yu., Dzhenskova E.A., Timoshkina N.N. The Role of Molecular Genetic Studies in Current Oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77(3): 214–24. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn2034. EDN: QBMZXT.
15. Янус Г.А., Лайдус Т.А., Мартыанов А.С., Алексахина С.Н., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Жидкостная биопсия как универсальный метод ранней ДНК-диагностики онкологических заболеваний: проблемы, подходы, решения. Вопросы онкологии. 2021; 67(5): 593–99. [Yanus G.A., Laidus T.A., Martianov A.S., Aleksakhina S.N., Kuligina E.Sh., Imyanitov E.N. Liquid biopsy as the universal DNA-based method for early cancer detection: problems, approaches, solutions. *Problems in Oncology*. 2021; 67(5): 593–99. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-5-593-599. EDN: VAUNXN.
16. Qi F., Gao F., Cai Y., Han X., Qi Y., Ni J., Sun J., Huang S., Chen S., Wu C., Kapranov P. Complex Age- and Cancer-Related Changes in Human Blood Transcriptome-Implications for Pan-Cancer Diagnostics. *Front Genet*. 2021; 12: 746879. doi: 10.3389/fgene.2021.746879.
17. Mattick J.S., Amaral P.P., Carninci P., Carpenter S., Chang H.Y., Chen L.L., Chen R., Dean C., Dinger M.E., Fitzgerald K.A., Gingeras T.R., Gutman M., Hirose T., Huarte M., Johnson R., Kanduri C., Kapranov P., Lawrence J.B., Lee J.T., Mendell J.T., Mercer T.R., Moore K.J., Nakagawa S., Rinn J., Spector D.L., Ulitsky I., Wan Y., Wilusz J.E., Wu M. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023; 24(6): 430–47. doi: 10.1038/s41580-022-00566-8.
18. Brito-Rocha T., Constância V., Henrique R., Jerónimo C. Shifting the Cancer Screening Paradigm: The Rising Potential of Blood-Based Multi-Cancer Early Detection Tests. *Cells*. 2023; 12(6): 935. doi: 10.3390/cells12060935.
19. Pascual J., Attard G., Bidard F.C., Curigliano G., De Mattos-Arruda L., Diehn M., Italiano A., Lindberg J., Merker J.D., Montagut C., Normanno N., Pantel K., Pentheroudakis G., Popat S., Reis-Filho J.S., Tie J., Seoane J., Tarazona N., Yoshino T., Turner N.C. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022; 33(8): 750–68. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.520.
20. Gao Q., Zeng Q., Wang Z., Li C., Xu Y., Cui P., Zhu X., Lu H., Wang G., Cai S., Wang J., Fan J. Circulating cell-free DNA for cancer early detection. *Innovation*. 2022; 3(4): 100259. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2022.100259.
21. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А., Моисеенко Ф.В., Горюхов А.Е., Баринов А.А., Степанова Е.О. Возможности жидкостной биопсии в определении механизмов резистентности к осиметрину. Вопросы онкологии. 2024; 70(2): 324–29. [Laktionov K.K., Reutova E.V., Demidova I.A., Moiseenko F.V., Gorokhov A.E., Barinov A.A., Stepanova E.O. Possibilities of liquid biopsy in determining the mechanisms of resistance

- to osimertinib. *Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 324–29. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-324-329. EDN: MXFARY.
22. Атаян Д.П., Рахматуллин Т.И., Джайн М., Самоходская Л.М., Егоров В.И. Жидкостная биопсия протоковой аденокарциномы и предраковых состояний поджелудочной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2025; 106(2): 243–57. [Atayan D.P., Rakhmatullin T.I., Jain M., Samokhodskaya L.M., Egorov V.I. Liquid biopsy in pancreatic ductal adenocarcinoma and precancerous lesions. *Kazan Medical Journal*. 2025; 106(2): 243–57. (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ635015. EDN: SWTWWW.
23. Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Янус Г.А. Место жидкостной биопсии в онкологии. *Практическая онкология*. 2022; 23(4): 211–24. [Imjanitov 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.
24. Klein E.A., Richards D., Cohn A., Tummala M., Lapham R., Cosgrove D., Chung G., Clement J., Gao J., Hunkapiller N., Jamshidi A., Kurtzman K.N., Seiden M.V., Swanton C., Liu M.C. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol*. 2021; 32(9): 1167–77. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.806.
25. Cohen J.D., Li L., Wang Y., et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018; 359: 926–30. doi: 10.1126/science.aar3247.
26. *Cancerguard™ Clinician Brochure*. Test Information for Healthcare Providers. Exact Sciences Laboratories 2025; 1–13. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://www.exactsciences.com/-/media/B747982B407149ADAF98AEDF3B82E97.pdf>.
27. Chen X., Gole J., Gore A., He Q., Lu M., Min J., Yuan Z., Yang X., Jiang Y., Zhang T., Suo C., Li X., Cheng L., Zhang Z., Niu H., Li Z., Xie Z., Shi H., Zhang X., Fan M., Wang X., Yang Y., Dang J., McConnell C., Zhang J., Wang J., Yu S., Ye W., Gao Y., Zhang K., Liu R., Jin L. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3475. doi: 10.1038/s41467-020-17316-z.
28. Nguyen L.H.D., Nguyen T.H.H., Le V.H., et al. Prospective validation study: a non-invasive circulating tumor DNA-based assay for simultaneous early detection of multiple cancers in asymptomatic adults. *BMC Med*. 2025; 23(1): 90. doi: 10.1186/s12916-025-03929-y.
29. Lei X., Zhou D., Wen Y., Sha W., Ma J., Tu X., Zhai K., Li C., Wang H., Tao J., Chen Z., Ruan W., Fan J.B., Wang B., Cui C. Cell-free DNA methylation profiles enable early detection of colorectal and gastric cancer. *Am J Cancer Res*. 2024; 14(2): 744–61. doi: 10.62347/TPTQ3682.
30. Stackpole M.L., Zeng W., Li S., Liu C.C., Zhou Y., He S., Yeh A., Wang Z., Sun F., Li Q., Yuan Z., Yildirim A., Chen P.J., Winograd P., Tran B., Lee Y.T., Li P.S., Noor Z., Yokomizo M., Ahuja P., Zhu Y., Tseng H.R., Tomlinson J.S., Garon E., French S., Magyar C.E., Dry S., Lajonchere C., Geschwind D., Choi G., Saab S., Alber F., Wong W.H., Dubinett S.M., Aberle D.R., Agopian V., Han S.B., Ni X., Li W., Zhou X.J. Cost-effective methylome sequencing of cell-free DNA for accurately detecting and locating cancer. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 5566. doi: 10.1038/s41467-022-32995-6.
31. Hermann B.T., Pfeil S., Groenke N., Schaible S., Kunze R., Ris F., Hagen M.E., Bhakdi J. DEEPGENOM-A Novel Variant Calling Assay for Low Frequency Variants. *Genes (Basel)*. 2021; 12(4): 507. doi: 10.3390/genes12040507.
32. Cristiano S., Leal A., Phallen J., Fiksel J., Adleff V., Bruhm D.C., Jensen S.O., Medina J.E., Hruban C., White J.R., Palsgrove D.N., Niknafs N., Anagnostou V., Forde P., Naidoo J., Marrone K., Brahmer J., Woodward B.D., Husain H., van Rooijen K.L., Ørntoft M.W., Madsen A.H., van de Velde C.J.H., Verheij M., Cats A., Punt C.J.A., Vink G.R., van Grieken N.C.T., Koopman M., Fijneman R.J.A., Johansen J.S., Nielsen H.J., Meijer G.A., Andersen C.L., Scharpf R.B., Velculescu V.E. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*. 2019; 570(7761): 385–89. doi: 10.1038/s41586-019-1272-6.
33. Wade R., Nevitt S., Liu Y., Harden M., Khouja C., Raine G., Churchill R., Dias S. Multi-cancer early detection tests for general population screening: a systematic literature review. *Health Technol Assess*. 2025; 29(2): 1–105. doi: 10.3310/DLMT1294.
34. Chung D.C., Gray D.M. 2nd, Singh H., Issaka R.B., Raymond V.M., Eagle C., Hu S., Chudova D.I., Talasz A., Greenson J.K., Sinicrope F.A., Gupta S., Grady W.M. A cell-free DNA blood-based test for colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2024; 390(11): 973–83. doi: 10.1056/NEJMoa2304714.
35. Borobova V., Aksamentov A., Sazonov D., Baklaushiev V., Indinok D., Valuykikh E., Valuykikh A., Oleynikova N., Laktionov P., Kovalenko S. Analysis of SDC2 and SEPT9 promoters methylation in plasma cfDNA to detect colorectal and precancerous lesions. *Explor Med*. 2025; 6: 1001322. doi: 10.37349/emed.2025.1001322.
36. *Cancer Screening Research Network (CSRN)*. [Internet]. [cited 03.10.2025]. URL: <https://prevention.cancer.gov/research-areas/networks-consortia-programs/csrn>.
37. *The Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA)*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02889978>.
38. Jamshidi A., Liu M.C., Klein E.A., Venn O., Hubbell E., Beausang J.F., Gross S., Melton C., Fields A.P., Liu Q., Zhang N., Fung E.Y., Kurtzman K.N., Amini H., Betts C., Civello D., Freese P., Calef R., Davydov K., Fayzullina S., Hou C., Jiang R., Jung B., Tang S., Demas V., Newman J., Sakarya O., Scott E., Shenoy A., Shojae S., Steffen K.K., Nicula V., Chien T.C., Bagaria S., Hunkapiller N., Desai M., Dong Z., Richards D.A., Yeatman T.J., Cohn A.L., Thiel D.D., Berry D.A., Tummala M.K., McIntyre K., Sekeres M.A., Bryce A., Aravanis A.M., Seiden M.V., Swanton C. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell*. 2022; 40(12): 1537–49.e12. doi: 10.1016/j.ccell.2022.10.022.
39. *The STRIVE Study: Development of a Blood Test for Early Detection of Multiple Cancer Types*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085888>.
40. Liu M.C., Oxnard G.R., Klein E.A., Swanton C., Seiden M.V. CCGA Consortium. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol*. 2020; 31(6): 745–59. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.011.
41. *Assessment of the Implementation of an Investigational Multi-Cancer Early Detection Test Into Clinical Practice*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04241796>.
42. Schrag D., Beer T.M., McDonnell C.H. 3rd, Nadauld L., Dila-veri C.A., Reid R., Marinac C.R., Chung K.C., Lopatin M., Fung E.T., Klein E.A. Blood-based tests for multicancer early detection (PATH-FINDER): a prospective cohort study. *Lancet*. 2023; 402: 1251–60. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01700-2.
43. Nicholson B.D., Oke J., Virdee P.S., Harris D.A., O'Doherty C., Park J.E., Hamady Z., Sehgal V., Millar A., Medley L., Tonner S., Vargova M., Engonidou L., Riahi K., Luan Y., Hiom S., Kumar H., Nandani H., Kurtzman K.N., Yu L.M., Freestone C., Pearson S., Hobbs F.R., Perera R., Middleton M.R. Multi-cancer early detection test in symptomatic patients referred for cancer investigation in England and Wales (SYMPHONY): a large-scale, observational cohort study. *Lancet Oncol*. 2023; 24(7): 733–43. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00277-2.
44. *Does Screening With the Galleri Test in the NHS Reduce the Likelihood of a Late-stage Cancer Diagnosis in an Asymptomatic Population? A Randomised Clinical Trial (NHS-Galleri)*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611632>.
45. *PATHFINDER 2: a Multi-Cancer Early Detection Study*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05155605?intr=NCT05155605&rank=1>.
46. *The SUMMIT Study: A Cancer Screening Study (SUMMIT)*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03934866?intr=NCT03934866&rank=1>.
47. *REFLECTION: A Clinical Practice Learning Program for Galleri®*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05205967>.
48. Neal R.D., Johnson P., Clarke C.A., Hamilton S.A., Zhang N., Kumar H., Swanton C., Sasieni P. Cell-Free DNA-Based Multi-Cancer Early Detection Test in an Asymptomatic Screening Population (NHS-Galleri): Design of a Pragmatic, Prospective Randomised Controlled Trial. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(19): 4818. doi: 10.3390/cancers14194818.
49. Lennon A.M., Buchanan A.H., Kinde I., Warren A., Honushefsky A., Cohain A.T., Ledbetter D.H., Sanfilippo F., Sheridan K., Rosica D., Adonizio C.S., Hwang H.J., Lahouel K., Cohen J.D., Douville C., Patel A.A., Hagmann L.N., Rolston D.D., Malani N., Zhou S., Bettgeowda C., Diehl D., Urban B., Still C.D., Kann L., Woods J.I., Salvati Z.M., Vadakara J., Leeming R., Bhattacharya P., Walter C., Parker A., Lengauer C., Klein A., Tomasetti C., Fishman E.K., Hruban R.H., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020; 369: eabb9601. doi: 10.1126/science.abb9601.
50. Douville C., Cohen J.D., Ptak J., Popoli M., Schaefer J., Silliman N., Dobbyn L., Schoen R.E., Tie J., Gibbs P., Goggins M., Wolfgang C.L., Wang T.L., Shih I.M., Karchin R., Lennon A.M., Hruban R.H., Tomasetti C., Bettgeowda C., Kinzler K.W., Papadopoulos N., Vogelstein B. Assessing aneuploidy with repetitive element sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(9): 4858–63. doi: 10.1073/pnas.1910041117.
51. Forbes S.A., Beare D., Boutselakis H., Bamford S., Bindal N., Tate J., Cole C.G., Ward S., Dawson E., Ponting L., Stefancsik R., Harsha B., Kok C.Y., Jia M., Jubb H., Sondka Z., Thompson S., De T., Campbell P.J. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45(D1): D777–D783. doi: 10.1093/nar/gkw1121.
52. *Falcon Real World Evidence Registry*. ClinicalTrials. [Internet]. [cited 05.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06589310>.
53. Shahjalal M., Mahad P.K., Mosharaf M.P., Chen Y., Azmary M., Dee E.C., Alam K., Mahumud R.A. The Invisible Costs of Cancer Treatment: Quantifying Non-Medical Economic Consequences for Cancer

Survivors Undergoing Systemic and Radiation Therapies. *Cancer Med.* 2025; 14(20): e71309. doi: 10.1002/cam4.71309.

54. Yang J., Xu R., Wang C., Qiu J., Ren B., You L. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Commun (Lond).* 2021; 41(12): 1257–74. doi: 10.1002/cac2.12204.

55. Liberto J.M., Chen S.Y., Shih I.M., Wang T.H., Wang T.L., Pisani T.R. 2nd. Current and Emerging Methods for Ovarian Cancer Screening and Diagnostics: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2022; 14(12): 2885. doi: 10.3390/cancers14122885.

56. Wong D., Luo P., Oldfield L.E., Gong H., Brunga L., Rabinowicz R., Subasri V., Chan C., Downs T., Farncombe K.M., Luu B., Norman M., Sobotka J.A., Uju P., Eagles J., Pedersen S., Wellum J., Danesh A., Prokopec S.D., Stutheit-Zhao E.Y., Znassi N., Heisler L.E., Jovelin R., Lam B., Lujan Toro B.E., Marsh K., Sundaravadanam Y., Torti D., Man C., Goldenberg A., Xu W., Veit-Haibach P., Doria A.S., Malkin D., Kim R.H., Pugh T.J. Early Cancer Detection in Li-Fraumeni Syndrome with Cell-Free DNA. *Cancer Discov.* 2024; 14(1): 104–19. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0456>.

57. Hubbell E., Clarke C.A., Aravanis A.M., Berg C.D. Modeled Reductions in Late-stage Cancer with a Multi-Cancer Early Detection Test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021; 30(3): 460–68. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1134.

58. Miller S.J., Sly J.R., Rolfo C., Mack P., Villanueva A., Mazor M., Weber E., Lin J.J., Smith C.B., Taioli E. Multi-cancer early detection (MCED) tests: prioritizing equity from bench to bedside. *Health Aff Sch.* 2024; 2(5): qxae039. doi: 10.1093/haschl/qxae039.

59. Schmeising-Barnes N., Waller J., Marlow L.A.V. Intention to have blood-based multi-cancer early detection (MCED) screening: a cross-sectional population-based survey in England. *Br J Cancer.* 2024; 131(7): 1202–11. doi: 10.1038/s41416-024-02822-4.

60. Samimi G., Temkin S.M., Weil C.J., Han P.K., LeeVan E., Rubinstein W.S., Swigart T., Caban S., Dent K., Minasian L.M. Primary care physicians and laypersons' perceptions of multicancer detection clinical trial designs. *JNCI Cancer Spectrum.* 2024; 8(5): pkae084. doi: 10.1093/jncics/pkae084.

61. Rubinstein W.S., Patriotis C., Dickherber A., Han P.K.J., Katki H.A., LeeVan E., Pinsky P.F., Prorok P.C., Skarupka A.L., Temkin S.M., Castle P.E., Minasian L.M. Cancer screening with multicancer detection tests: A translational science review. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(4): 368–82. doi: 10.3322/caac.21833.

62. Etzioni R., Gulati R., Patriotis C., Rutter C., Zheng Y., Srivastava S., Feng Z. Revisiting the standard blueprint for biomarker development to address emerging cancer early detection technologies. *J Natl Cancer Inst.* 2024; 116(2): 189–93. doi: 10.1093/jnci/djad227.

63. Katki H.A., Prorok P.C., Castle P.E., Minasian L.M., Pinsky P.F. Increasing power in screening trials by testing control-arm specimens: application to multicancer detection screening. *J Natl Cancer Inst.* 2024; 116(10): 1675–82. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae218>.

64. Ramos M.L.F., Chaturvedi A.K., Graubard B.I., Katki H.A. Efficient risk-based collection of biospecimens in cohort studies: designing a prospective study of diagnostic performance for multicancer detection tests. *Am J Epidemiol.* 2025; 194(1): 243–53. doi:10.1093/aje/kwae139.

65. Clarke C.A., Mitchell B.L., Putcha G., Alme E., Bach P., Beer J.P., Beer T.M., Beidelschies M.A., Hoyos J., Klein E., Kuhn P., Krunic N., Lang K., Lee J.S.H., Lopez Ramos D., Morgenstern D., Quinn E., Raymond V.M., Rubinstein W.S., Sanchez S.A., Serra R., Stewart M., Leiman L.C. Lexicon for blood-based early detection and screening: BLOOD-PAC consensus document. *Clin Transl Sci.* 2024; 17(9): e70016. doi: 10.1111/cts.70016.

Поступила/Received 19.11.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 03.12.2025

Принята к публикации/Accepted 11.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9589-9057. ORCID: 0000-0003-4775-3299.

Чернавина Карина Максимовна, научный сотрудник отдела молекулярной генетики и клеточных технологий, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1457-7046. ORCID: 0000-0001-8291-804X.

Каприн Иван Андреевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ Московской области «Одинцовская областная больница» (г. Одинцово, Россия); доцент кафедры Высшей школы управления здравоохранением, Институт лидерства и управления здравоохранением, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6503-1098.

Мошуров Руслан Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии, заведующий отделом панкреатобилиарной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2134-1092. ORCID: 0000-0002-5676-4224.

Трифанов Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий центром абдоминальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3710-8052. ORCID: 0000-0003-1879-6978.

Боробова Виктория Сергеевна, аспирант, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 5161-9288.

Коваленко Сергей Петрович, доктор биологических наук, доцент кафедры клинической биохимии, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; заместитель директора по науке, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-6903-4239.

Фэй Ци (元飞), доцент Государственной лаборатории биологии клеточного стресса, факультет естественных наук, Сямэньский университет (г. Сямэнь, Китай). ORCID: 0000-0003-4578-0146.

Лу Тан (唐露), постдокторант Государственной лаборатории биологии клеточного стресса, факультет естественных наук, Сямэньский университет (г. Сямэнь, Китай). ORCID: 0009-0001-4990-7346.

Жарова Елена Петровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4898-0138. ORCID: 0009-0005-6466-5348.

Капранов Филипп, PhD, профессор Государственной лаборатории биологии клеточного стресса, факультет естественных наук, Сямэньский университет (г. Сямэнь, Китай). ORCID: 0000-0003-2647-4856.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Любченко Людмила Николаевна: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Чернавина Карина Максимовна: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Каприн Иван Андреевич: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Мошуров Руслан Иванович: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Трифанов Владимир Сергеевич: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Борова Виктория Сергеевна: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Коваленко Сергей Петрович: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Фэй Ци (元飞): анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Лу Тан (唐露): анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Жарова Елена Петровна: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Капанов Филипп: анализ и интерпретация данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта статьи.

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

Финансирование

Работа выполнена в рамках предоставления субсидии «Гранты на проведение совместно с иностранными организациями научных исследований по программе двух- и многостороннего научно-технологического взаимодействия» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2025-650, проект № 13.2251.21.0289).

Конфликт интересов

Авторы Любченко Л.Н. (доктор медицинских наук, профессор) и Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4775-3299.

Karina M. Chernavina, MD, Researcher, Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8291-804X.

Ivan A. Kaprin, MD, PhD, Chief Medical Officer, Odintsovo Regional Hospital (Odintsovo, Russia); Associate Professor, Department of the Higher School of Healthcare Management, Institute of Leadership and Healthcare Management, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia).

Ruslan I. Moshurov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Surgery, Head of the Department of Pancreatobiliary Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of Oncology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5676-4224.

Vladimir S. Trifanov, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Center for Abdominal Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1879-6978.

Viktoriia S. Borobova, Postgraduate, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia).

Sergei P. Kovalenko, DSc, Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Novosibirsk State University; Deputy Director for Science, Biolink Ltd (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6903-4239.

Fei Qi (齐飞), Assistant Professor, State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, School of Life Sciences, Xiamen University (Xiamen, China). ORCID: 0000-0003-4578-0146.

Lu Tang (唐露), Postdoctoral fellow, State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, School of Life Sciences, Xiamen University (Xiamen, China). ORCID: 0009-0001-4990-7346.

Elena P. Zharova, PhD, Researcher, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0005-6466-5348.

Philipp Kapranov, PhD, Professor, State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, School of Life Sciences, Xiamen University (Xiamen, China). ORCID: 0000-0003-2647-4856.

Andrei D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Lyudmila N. Lyubchenko: study concept and design, data analysis and interpretation, writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final version of the article.

Karina M. Chernavina: study concept and design, data analysis and interpretation, writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final version of the article.

Ivan A. Kaprin: data analysis and interpretation, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Ruslan I. Moshurov: data analysis and interpretation, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Vladimir S. Trifanov: data analysis and interpretation, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Viktoriia S. Borobova: data analysis and interpretation, editing, critical revision with valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Sergei P. Kovalenko: data analysis and interpretation, editing, critical revision with valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Fei Qi (齐飞): data analysis and interpretation, editing, critical revision with valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Lu Tang (唐露): data analysis and interpretation, editing, critical revision with valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Elena P. Zharova: data analysis and interpretation, editing, critical revision with valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Philipp Kapranov: data analysis and interpretation, editing, critical revision with valuable intellectual content, preparation of the draft and final version of the article.

Andrei D. Kaprin: study concept and design, data analysis and interpretation, critical revision with valuable intellectual content, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final version 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 work was supported by the “Grants for Joint Scientific Research with Foreign Organizations under the Bilateral and Multilateral Scientific and Technological Cooperation Program” grant, with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2025-650, project No. 13.2251.21.0289).

Conflict of interests

Prof. L.N. Lyubchenko and Prof. A.D. Kaprin are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: *Maher Monir Akl, Amr Ahmed*. Перепрофилирование эзопиклона, небензодиазепинового модулятора ГАМК-А, в сочетании с иммунотерапией PD-1/PD-L1 для перепрограммирования микроокружения глиомы – перспектива. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 127–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-127-137
For citation: *Maher Monir Akl, Amr Ahmed*. Repurposing Eszopiclone A Non-Benzodiazepine GABA-A Modulator Synergizing with PD-1/PD-L1 Immunotherapy to Reprogram the Glioma Microenvironment – A Perspective. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 127–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-127-137

REPURPOSING ESZOPICLONE A NON-BENZODIAZEPINE GABA-A MODULATOR SYNERGIZING WITH PD-1/PD-L1 IMMUNOTHERAPY TO REPROGRAM THE GLIOMA MICROENVIRONMENT – A PERSPECTIVE

Maher Monir Akl¹, Amr Ahmed²

¹Faculty of Medicine, National Research Lobachevsky State University
Nizhny Novgorod, Russia

²The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health
Riyadh, Saudi Arabia

Abstract

Background. Gliomas especially glioblastoma multiforme (GBM) are among the most aggressive primary brain tumors, characterized by rapid proliferation, metabolic plasticity, and a profoundly immunosuppressive tumor microenvironment (TME). Dysregulation of chloride homeostasis, glutamatergic excitotoxicity, and aberrant GABAergic signaling have recently emerged as mechanistic contributors to glioma progression and immune evasion. **Purpose of the Study:** to propose eszopiclone, a non-benzodiazepine GABA-A receptor modulator, as a repurposed adjunct capable of reprogramming glioma metabolism and enhancing responsiveness to PD-1/PD-L1 immunotherapy. **Material and Methods.** A narrative perspective review was conducted based on literature retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, and Science Direct. A total of 312 sources were screened; 154 articles published between 2005 and 2024 were selected for detailed analysis based on relevance to GABAergic signaling, glioma metabolism, macrophage polarization, chloride channel regulation, and immune checkpoint interactions. **Results.** Eszopiclone-mediated GABA-A activation restores chloride influx and suppresses depolarization-driven Ca^{2+} /NFAT and PI3K/AKT/mTOR signaling, resulting in G1/S arrest and enhanced apoptotic susceptibility. Within the TME, GABA-A signaling reduces NF- κ B and STAT3 phosphorylation and shifts microglia/glioma-associated macrophages from protumoral M2 (CD206+/IL-10+) to antitumoral M1 (iNOS+/IFN- γ +) polarization, facilitating improved antigen presentation and T-cell infiltration. Evidence from GABAergic models in melanoma and breast cancer suggests that modulation of this axis may downregulate PD-L1 expression and potentiate responsiveness to PD-1/PD-L1 inhibitors, supporting a mechanistic rationale for synergy in glioma. **Conclusion.** Repurposing eszopiclone introduces a novel neuro-immuno-oncologic therapeutic concept bridging neuropharmacology and checkpoint immunotherapy. Owing to its blood-brain-barrier penetration, clinical safety, and receptor selectivity, eszopiclone represents a feasible candidate for combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade. Further preclinical models, retrospective analyses, and early-phase trials are warranted to validate its immunomodulatory potential and define its translational relevance in glioma therapy.

Key words: Eszopiclone, GABA-A receptor, Glioblastoma, Tumor Microenvironment, PD-1/PD-L1 inhibitors, PI3K/AKT pathway, Immunotherapy synergy, Neuro-onco-immunology.

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЭЗОПИКЛОНА, НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО МОДУЛЯТОРА ГАМК-А, В СОЧЕТАНИИ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ PD-1/PD-L1 ДЛЯ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ ГЛИОМЫ – ПЕРСПЕКТИВА

Maher Monir Akl¹, Amr Ahmed²

¹Медицинский факультет, Национальный исследовательский
государственный университет им. Лобачевского
г. Нижний Новгород, Россия

²Департамент общественного здравоохранения, Первый кластер здравоохранения Эр-Рияда,
Министерство здравоохранения
г. Эр-Рияд, Саудовская Аравия

Аннотация

Актуальность. Глиома, особенно мультиформная глиобластома, является наиболее агрессивной формой первичной опухоли головного мозга, характеризующейся быстрой пролиферацией, метаболической пластичностью и выраженным иммунодепрессивным микроокружением опухоли (МОО). Недавно было установлено, что нарушение гомеостаза хлорида, глутаматергическая эксайтотоксичность и аномальная ГАМК-ергическая сигнализация являются механистическими факторами, способствующими прогрессированию глиомы и уклонению от иммунного ответа. **Цель исследования** – представить эзопиклон, небензодиазепиновый модулятор рецепторов ГАМК-А, в качестве вспомогательного средства, способного перепрограммировать метаболизм глиомы и повышать чувствительность к иммунотерапии PD-1/PD-L1. **Материал и методы.** Проведен обзор литературы, полученной из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и Science Direct. Всего было проанализировано 312 источников; для детального анализа отобрано 154 статьи, опубликованные в период с 2005 по 2024 г., основанные на изучении ГАМК-ергической системы, метаболизма глиомы, поляризации макрофагов, регуляции хлоридных каналов и взаимодействия иммунных контрольных точек. **Результаты.** Активация ГАМК-А под действием эзопиклона восстанавливает приток хлорида и подавляет вызванные деполяризацией сигналы $\text{Ca}^{2+}/\text{NFAT}$ и $\text{PI3K}/\text{AKT}/\text{mTOR}$, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1/S и повышению восприимчивости к апоптозу. В микроокружении опухоли сигнализация ГАМК-А снижает фосфорилирование NF- κB и STAT3 и сдвигает поляризацию микроглии/глиомоассоциированных макрофагов от проопухолевой M2 ($\text{CD206}^{+}/\text{IL-10}^{+}$) к противоопухолевой M1 ($\text{iNOS}^{+}/\text{IFN-}\gamma^{+}$), способствуя улучшению презентации антигенов и инфильтрации Т-клеток. Данные, полученные от исследований на ГАМК-ергических моделях меланомы и рака молочной железы, свидетельствуют о том, что модуляция этой оси может снижать экспрессию PD-L1 и усиливать чувствительность к ингибиторам PD-1/PD-L1, что указывает на синергетический эффект при глиоме. **Заключение.** Перепрофилирование эзопиклона представляет собой новую нейроиммуноонкологическую терапевтическую концепцию, объединяющую нейрофармакологию и иммунотерапию контрольных точек. Благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер, клинической безопасности и селективности к рецепторам, эзопиклон является перспективным кандидатом для комбинированных стратегий с блокадой PD-1/PD-L1. Для подтверждения его иммуномодулирующего потенциала и определения его трансляционной значимости в терапии глиом необходимы дальнейшие доклинические исследования, ретроспективный анализ и исследования ранних фаз.

Ключевые слова: эзопиклон, рецептор GABA-A, глиобластома, микроокружение опухоли, ингибиторы PD-1/PD-L1, сигнальный путь PI3K/AKT, синергия иммунотерапии, нейроонкоиммунология.

Introduction

Gliomas, a heterogeneous group of primary central nervous system (CNS) malignancies, pose profound therapeutic challenges in neuro-oncology, with glioblastoma multiforme (GBM) exemplifying the most aggressive and refractory subtype. Despite multimodal interventions encompassing maximal safe surgical resection, fractionated radiotherapy, and alkylating chemotherapy with temozolomide, the median over-

all survival for patients with GBM remains starkly limited, typically under 15 months as established in landmark phase III trials [1]. A principal impediment to efficacious pharmacotherapy is the blood-brain barrier (BBB), an endothelial tight-junction complex that impedes the intracranial delivery of most systemically administered agents, thereby underscoring the imperative for BBB-penetrant innovations to augment therapeutic indices and mitigate recurrence [2]. Con-

temporary genomic and transcriptomic interrogations have illuminated a central perturbation in GABAergic neurotransmission within glioma pathobiology [3]. As the archetypal inhibitory neurotransmitter in the mammalian CNS, γ -aminobutyric acid (GABA) exerts its canonical effects through ionotropic GABA-A receptors pentameric ligand-gated chloride channels comprising diverse subunits (e.g., α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π , ρ 1-3) which, upon agonist binding, orchestrate chloride (Cl^-) influx, membrane hyperpolarization, and dampening of neuronal excitability. In gliomagenesis, neoplastic glia co-opt diminished GABA-A signaling to engender a pro-oncogenic milieu: downregulation of key subunits such as GABRB3 and ρ 2 curtails Cl^- conductance, fostering intracellular chloride accumulation via dysregulated transporters (e.g., NKCC1 upregulation and KCC2 silencing), which sustains a depolarized membrane potential conducive to calcium-dependent mitogenic cascades and evasion of inhibitory checkpoints [3, 4]. This ionic disequilibrium amplifies glutamatergic excitotoxicity, wherein tumor-derived glutamate engages AMPA and NMDA receptors to propagate autocrine/paracrine loops activating PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways, thereby accelerating proliferation, migration, and neoangiogenesis a dysregulated axis mirrored in extraneural solid tumors [4]. Transcending its neurophysiological remit, GABA emerges as a multifaceted modulator of oncogenesis, interfacing with tumor-intrinsic growth regulators (e.g., suppressing cyclin D1/CDK4 via hyperpolarization-induced G1/S arrest) and the immunosuppressive tumor microenvironment (TME) by attenuating NF- κ B-driven cytokine elaboration (e.g., IL-6, TNF- α) in glioma-associated myeloid cells [4]. This dualistic prowess positions GABAergic augmentation as a high-yield oncogenic vulnerability. Preclinical paradigms substantiate this paradigm, wherein GABA receptor agonists like topiramate (a dual GABA-A enhancer and AMPA/kainate antagonist) and baclofen (a GABA-B agonist) attenuate glioma xenograft progression by reinstating chloride homeostasis, blunting ERK phosphorylation, and curtailing vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion [5, 6]. Strikingly, the repurposing potential of eszopiclone a non-benzodiazepine, high-affinity GABA-A positive allosteric modulator (PAM) licensed for chronic insomnia remains wholly unexplored in neoplastic contexts, conferring upon this proposition an unprecedented novelty in glioma therapeutics. Eszopiclone's salient attributes, including robust BBB traversal (achieving cerebrospinal fluid concentrations approximating 80–90 % of plasma levels) and selective potentiation of α 1/ α 2/ α 3-containing GABA-A heteromers without engendering tolerance or dependence, uniquely equip it to redress glioma hyperexcitability [7]. This perspective synthesizes contemporaneous insights (spanning 2018–2025) into GABA's oncogenic orchestration in gliomas, delineating the molecular underpinnings of eszopiclone's prospective antitumor effects encom-

passing subunit-specific Cl^- channel modulation, ionic recalibration to thwart depolarized mitogenesis, and TME recalibration via NF- κ B/STAT3 crosstalk and appraising its translational viability as a synergistic adjunct to temozolomide and immunotherapies. In fusing neuropharmacologic precision with oncologic exigency, we proffer a conceptual scaffold to galvanize ensuing preclinical validations and clinical forays into this paradigm-shifting modality.

GABA in Glioma and Beyond

GABA in Glioma:

Downregulation of Inhibitory Signaling

Gliomas, encompassing a spectrum of aggressive brain tumors such as glioblastoma multiforme (GBM), exploit a variety of mechanisms to sustain their growth and invasiveness. One critical adaptation involves the downregulation of GABAergic signaling, which normally serves to temper neuronal excitability [3]. Research demonstrates that glioma cells exhibit reduced expression of GABA-A receptors, a pentameric ligand-gated chloride channel composed of various subunits (e.g., α , β , γ , δ , ρ). This reduction diminishes inhibitory signaling, creating a hyperexcitable microenvironment conducive to tumor proliferation [3, 8]. For instance, studies utilizing quantitative real-time PCR (qRT-PCR) on human glioma samples ($n=29$) and peritumoral tissues ($n=5$) have confirmed that mRNA levels of most GABA-A subunits except ρ 1 and ρ 3 are consistently detectable but significantly lower in high-grade gliomas like GBM compared to lower-grade gliomas, with the notable exception of the θ subunit. At the molecular level, the GABA-A receptor's primary function is to facilitate chloride (Cl^-) influx upon GABA binding, hyperpolarizing the cell membrane and reducing excitability. In normal CNS physiology, this process counteracts excitatory neurotransmitters like glutamate. However, glioma cells secrete glutamate in excess, activating AMPA and NMDA receptors to drive autocrine and paracrine signaling that promotes proliferation and invasion [9]. The concurrent downregulation of GABA-A receptors exacerbates this imbalance by limiting chloride-mediated inhibition. Electrophysiological studies suggest that glioma cells may retain some functional GABA-A receptors, albeit at reduced levels, as patch-clamp analyses have identified chloride currents in certain glioma cell lines [10]. This residual receptor population offers a therapeutic window enhancing GABA-A activity could restore inhibitory tone, potentially curbing tumor cell division and migration. Beyond direct effects on tumor cells, GABAergic signaling influences the glioma tumor microenvironment (TME) [11]. Microglia, the resident immune cells of the CNS, express GABA-A receptors and respond to GABA-mediated signals. In gliomas, these cells often adopt a tumor-supportive M2-like phenotype, secreting pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-6, TNF- α) and growth factors that bolster tumor progression [12]. Studies indicate that diminished

GABAergic inhibition allows unchecked microglial activation, amplifying inflammation within the TME [13]. Conversely, stimulating GABA-A receptors on microglia could suppress NF- κ B signaling a key regulator of cytokine production shifting these cells toward a less aggressive, potentially antitumorigenic state [14]. This immunomodulatory effect suggests that GABA's role in glioma extends beyond tumor cells to encompass the broader immune landscape, a mechanism ripe for therapeutic exploitation.

GABA Subunits and Survival in Glioma

Accumulating evidence highlights the prognostic relevance of GABAA receptor subunits in glioma. While their role has been extensively characterized in medulloblastoma, their function in glioma remains less defined. Comprehensive transcriptomic analyses using datasets such as TCGA-LGG and French cohort data have demonstrated that elevated expression of several GABAA receptor subunit genes including GABRA2, GABRA3, GABRB3, GABRG1, and GABRG2 correlates with improved overall survival, particularly in lower-grade gliomas. Notably, high GABRB3 expression consistently associated with favorable outcomes across glioma subtypes, whereas elevated GABRA2 was linked to poorer prognosis in GBM specifically. These findings imply a tumor-suppressive role for GABAergic signaling in glioma pathophysiology, potentially mediated through enhanced inhibitory neurotransmission. The observed downregulation of GABAA receptor subunits in more aggressive gliomas may thus contribute to tumor progression, supporting their exploration as prognostic biomarkers and therapeutic targets in glioma management [15]. The protective effects of these subunits stem from their contribution to GABA-A receptor functionality. GABRB3 and GABRA3, integral components of the receptor's chloride channel, enhance the efficiency of Cl⁻ influx when activated by GABA, reinforcing cellular hyperpolarization [16]. In glioma cells retaining these subunits, this process may counteract the depolarizing effects of glutamate, reducing the mitotic rate and invasive potential.

The $\rho 2$ subunit, while less studied, appears to confer similar inhibitory benefits, possibly through distinct conformational changes in the receptor complex that amplify GABA's effects. These subunit-specific responses suggest that gliomas with higher residual GABA-A expression may be more amenable to therapies that boost receptor activity, a hypothesis supported by the observed survival benefits [17]. The immunological implications of subunit expression are equally significant. High levels of GABRB3 and $\rho 2$ in the TME may modulate immune cell behavior beyond microglia. For instance, infiltrating lymphocytes, which also express GABA-A receptors, could experience enhanced inhibitory signaling, potentially altering their cytokine profiles or cytotoxic activity. While the precise mechanisms remain under investigation, the

correlation between subunit expression and survival hints at an indirect immune-mediated suppression of tumor growth [18].

GABA in Other Cancers:

Evidence from NSCLC and Beyond

The anticancer properties of GABA are not confined to gliomas but extend to other solid tumors, such as non-small cell lung cancer (NSCLC). In a study of 61 snap-frozen NSCLC samples and paired non-cancerous tissues, qRT-PCR analysis revealed significantly higher expression of GABRA3 ($p=0.030$), GABRE ($p=0.036$), and GABBR2 ($p=0.005$) in tumor tissues compared to controls. Crucially, exogenous GABA administration suppressed NSCLC cell line proliferation (e.g., H1299, A549) in a dose- and time-dependent manner, an effect reversed by the GABA receptor antagonist CGP35348. Kaplan-Meier survival curves further demonstrated that high GABBR2 expression, coupled with low GABRA3 expression, predicted a favorable prognosis ($p<0.05$), reinforcing GABA's regulatory role in tumor biology. In NSCLC, GABA's antiproliferative effects mirror those proposed in glioma. GABBR2, a G-protein-coupled receptor, mediates inhibitory signaling by reducing cyclic AMP (cAMP) levels and downstream mitogenic pathways, such as MAPK/ERK, which drive cell division [19]. GABRA3, despite its elevated expression in NSCLC, may paradoxically contribute to tumor suppression when activated exogenously, as chloride influx disrupts ionic homeostasis and induces cell cycle arrest. In vitro studies confirm that GABA-induced chloride currents hyperpolarize NSCLC cells, impairing their metabolic adaptability and triggering apoptosis via mitochondrial pathways, including cytochrome c release and caspase activation. These findings parallel glioma biology, where ionic dysregulation could similarly halt tumor growth. GABA's influence on the NSCLC TME further highlights its immunomodulatory potential. Tumor-associated macrophages (TAMs) and other immune cells in NSCLC express GABA receptors, and their activation may dampen pro-tumor inflammation. For instance, GABA-mediated inhibition of NF- κ B in TAMs reduces the secretion of IL-6 and VEGF, factors critical for angiogenesis and tumor immune evasion. This shift in the immune milieu aligns with observations in glioma, where GABA's effects on microglia suggest a conserved mechanism across solid tumors [20].

Linking GABA to Eszopiclone's Potential

Collectively, these findings across glioma and other cancers underscore GABA's wider anticancer potential, rooted in its ability to regulate tumor cell proliferation, invasiveness, and immune responses. Eszopiclone, by virtue of its selective enhancement of GABA-A receptor activity, stands poised to recapitulate these inhibitory effects in glioma. Its capacity to penetrate the BBB an advantage over many ex-

perimental agents ensures delivery to the tumor site, where it could restore chloride-mediated inhibition and modulate the TME. The convergence of biological and immunological pathways activated by GABAergic signaling positions Eszopiclone as a promising candidate for repurposing, bridging the gap between neuropharmacology and oncology in the fight against glioma [7, 21].

Biological and Immunological Pathways of Eszopiclone in Glioma Inhibition **Binding to GABA-A Receptors**

Eszopiclone selectively binds to the α -subunits ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$) of the pentameric GABA-A receptor, a ligand-gated chloride channel integral to CNS inhibition. This receptor, composed of five subunits drawn from 19 isoforms (e.g., α , β , γ , δ , ρ), mediates chloride conductance upon activation by GABA or its agonists [22]. Structural studies reveal that Eszopiclone interacts with the benzodiazepine-binding site at the α - γ interface, enhancing the receptor's sensitivity to GABA and prolonging channel opening [23]. This amplification of inhibitory signaling has been well-documented in neuropharmacological contexts and is now hypothesized to extend to glioma cells expressing functional GABA-A receptors. Evidence from electrophysiological analyses, such as patch-clamp recordings in glioma cell lines, confirms the presence of chloride currents responsive to GABAergic agonists, suggesting that Eszopiclone can directly target residual receptor populations within the tumor [24].

Enhancing Chloride Influx

The binding of Eszopiclone to GABA-A receptors increases chloride (Cl^-) influx into cells, driving membrane hyperpolarization. In normal neurons, this process reduces excitability by shifting the membrane potential away from the action potential threshold. In glioma cells, which retain some GABA-A receptor expression despite downregulation, this chloride influx similarly induces hyperpolarization, disrupting the ionic homeostasis critical for proliferation [25]. Molecular studies indicate that glioma cells maintain a depolarized state due to elevated intracellular chloride levels, a consequence of altered chloride transporter activity (e.g., NKCC1 upregulation and KCC2 downregulation) [26, 27]. Eszopiclone's enhancement of Cl^- entry counteracts this oncogenic adaptation, potentially arresting the cell cycle at G1/S checkpoints, as observed in other cancer models treated with chloride-modulating agents. This mechanism aligns with findings in non-small cell lung cancer (NSCLC), where exogenous GABA suppresses proliferation via chloride-mediated effects, highlighting a conserved pathway across tumor types [20].

Suppressing Excessive Excitation

Glioma cells actively secrete excitatory glutamate, which binds to AMPA and NMDA receptors,

establishing autocrine and paracrine loops that drive tumorigenesis. Concurrently, these cells downregulate GABA-A receptor subunits, such as GABRB3, to evade inhibitory control, as evidenced by qRT-PCR analyses showing reduced subunit mRNA in high-grade gliomas compared to peritumoral tissues. This imbalance fosters a hyperexcitable niche that accelerates proliferation and invasion [28].

Eszopiclone may restore this equilibrium by amplifying GABA-A-mediated inhibition, reducing glutamate-induced depolarization. Preclinical data from NSCLC cell lines (e.g., H1299, A549) demonstrate that GABA treatment suppresses proliferation in a dose-dependent manner, an effect reversed by GABA receptor antagonists like CGP35348 [20]. This suggests that Eszopiclone, by mimicking GABA's inhibitory action, could similarly curb glioma cell growth, leveraging the brain's intrinsic inhibitory machinery to counteract excitatory oncogenic signals.

Targeting Specific Subunits

Recent investigations have shed light on the prognostic significance of specific GABA-A receptor subunits in glioma, particularly within grade II astrocytomas. GABA, the principal inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, has been increasingly recognized for its role in modulating cell proliferation through tonic activation of extrasynaptic GABA-A receptors, especially during development. These receptors are pentameric chloride channels composed of various combinations of 19 subunit isoforms, and their functional properties are highly dependent on subunit composition. In a study comparing mRNA expression profiles of all 19 GABA-A receptor subunits in human glioma tissue ($n=29$) and matched peri-tumoral samples ($n=5$) using qRT-PCR, nearly all subunits except for $\rho 1$ and $\rho 3$ were detected, with the lowest expression levels observed in glioblastomas. Notably, the θ subunit was the only one not following this trend, suggesting a distinct regulatory pattern. Subsequent immunohistochemical analysis on tissue microarrays from 87 grade II glioma cases revealed robust co-expression of $\rho 2$ and θ subunits in both astrocytic and oligodendroglial tumors, with a particularly strong correlation in astrocytomas ($r=0.86$, $p<0.0001$).

Survival analyses using Kaplan–Meier curves and Cox proportional hazards models demonstrated that high $\rho 2$ subunit expression serves as an independent prognostic marker for improved overall survival in astrocytoma patients ($p=0.043$), while the θ subunit showed no significant prognostic value ($p=0.64$). These findings underscore the potential biological relevance of GABA-A receptor subunit composition in glioma pathophysiology and provide initial evidence linking specific subunit profiles particularly $\rho 2$ with patient outcomes [9–29].

The precise interplay between Eszopiclone and these subunits remains speculative but is supported by evidence that higher subunit expression correlates

with better outcomes, suggesting a therapeutic synergy exploitable by GABAergic agonists.

Modulating the Tumor Microenvironment

Within the glioma TME, GABA-A receptors are expressed not only on tumor cells but also on immune cells, including microglia and infiltrating lymphocytes. Eszopiclone's agonistic action on these receptors modulates the inflammatory milieu, reducing tumor-supportive signals. Studies on solid tumors demonstrate that GABAergic signaling influences TME composition, with agonists decreasing pro-tumor inflammation. In glioma, microglia the CNS's resident macrophages play a pivotal role in sustaining tumor growth by secreting cytokines and growth factors. Electrophysiological evidence confirms that microglial GABA-A receptors mediate chloride currents, suggesting that Eszopiclone can directly alter their activation state, shifting the TME toward an antitumor configuration [30].

Suppressing Pro-Inflammatory Cytokines

GABAergic signaling inhibits the NF- κ B pathway, a master regulator of inflammation, in microglia and other immune cells. In gliomas, activated NF- κ B drives the transcription of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α , which glioma cells exploit to enhance proliferation and immune evasion. Eszopiclone, by amplifying GABA-A activity, suppresses NF- κ B nuclear translocation, as demonstrated in preclinical models of neuroinflammation [31].

This reduction in cytokine levels mirrors findings in NSCLC, where GABA treatment lowers IL-6 and VEGF, disrupting tumor-supportive signaling. Molecular analyses reveal that chloride influx via GABA-A receptors stabilizes microglial membrane potential, dampening calcium-dependent inflammatory cascades (e.g., via calmodulin and MAPK). This anti-inflammatory effect could weaken glioma's ability to co-opt the TME, aligning with broader evidence of GABA's immune-modulatory role in cancer [20, 32].

Regulating Glioma-Associated Microglia

Glioma-associated microglia often adopt an M2-like phenotype, characterized by the secretion of tumor-promoting factors such as TGF- β and IL-10 [33]. This polarization sustains immunosuppression and angiogenesis within the TME. Eszopiclone's activation of GABA-A receptors on microglia shifts their phenotype toward a less aggressive state, potentially resembling M1-like or neutral profiles.

Studies in glioma models suggest that GABAergic stimulation reduces M2 marker expression (e.g., CD206, Arg1) while enhancing phagocytic activity, exposing tumor cells to immune surveillance [34]. This phenotypic switch is mediated by downstream inhibition of STAT3 signaling a pathway linked to M2 polarization following chloride-mediated hyperpolarization [35]. By disrupting microglial support, Eszopiclone could destabilize the

glioma TME, enhancing its vulnerability to endogenous or therapeutic immune responses.

Indirect Immune Enhancement

By mitigating immunosuppression within the TME, Eszopiclone may bolster the efficacy of cytotoxic T cells, a critical component of antitumor immunity. GABA-A receptors on T lymphocytes modulate their activation and cytokine production, with agonists potentially enhancing IFN- γ secretion and cytotoxic granule release [36]. In glioma, where regulatory T cells (Tregs) and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) suppress effector T-cell responses, Eszopiclone's reduction of IL-6 and TGF- β could weaken these inhibitory networks [37]. This mechanism is supported by evidence from solid tumors, where GABA's immunomodulatory effects enhance T-cell infiltration and activity.

Eszopiclone as a Therapeutic Candidate

Eszopiclone's suitability as a therapeutic agent hinges on its robust pharmacological characteristics, chief among them its ability to enhance GABA-A receptor signaling with exceptional blood-brain barrier (BBB) permeability. As a selective agonist, Eszopiclone targets the α -subunits (α 1, α 2, α 3, α 5) of the GABA-A receptor, amplifying chloride conductance and reinforcing inhibitory signaling within the central nervous system (CNS). This mechanism, well-characterized in its hypnotic application, relies on its high lipophilicity and favorable pharmacokinetic profile, enabling efficient penetration across the BBB a critical hurdle in glioma therapy where many drugs falter. [7, 21–23]. Pharmacokinetic studies demonstrate that Eszopiclone achieves peak plasma concentrations within 1–1.5 hours and maintains a half-life of approximately 6 hours, ensuring sustained CNS delivery. This property distinguishes it from other GABAergic agents, such as baclofen, which primarily target GABAB receptors and exhibit limited BBB penetration without structural modification [38].

At the molecular level, Eszopiclone's interaction with GABA-A receptors enhances the frequency and duration of chloride channel opening, amplifying the inhibitory effects of endogenous GABA. This action hyperpolarizes target cells, a process that, in the context of glioma, could counteract the tumor's hyperexcitable state. Furthermore, its selectivity for α -subunits minimizes off-target effects compared to broader-spectrum benzodiazepines, reducing the risk of excessive sedation or tolerance when repurposed at therapeutic doses for cancer. These pharmacological attributes CNS accessibility, receptor specificity, and sustained activity collectively ensure that Eszopiclone can effectively engage glioma cells and their microenvironment, delivering inhibitory signals directly to the tumor site [21–23].

The therapeutic potential of Eszopiclone is bolstered by a convergence of preclinical evidence dem-

onstrating GABA's anticancer effects across multiple tumor types, providing a mechanistic foundation for its application in glioma. In non-small cell lung cancer (NSCLC), exogenous GABA suppresses tumor cell proliferation in a dose- and time-dependent manner, an effect mediated by chloride influx and reversed by GABA receptor antagonists like CGP35348 [20]. This suppression aligns closely with Eszopiclone's mechanism, as its enhancement of GABA-A activity similarly induces chloride-mediated hyperpolarization, disrupting ionic homeostasis and mitotic progression. In glioma-specific contexts, studies reveal that higher expression of GABA-A subunits, such as GABRB3 and $\rho 2$, correlates with improved survival, suggesting that amplifying receptor activity could yield analogous benefits. Eszopiclone's ability to mimic these inhibitory effects positions it as a logical extension of these findings, leveraging residual GABA-A receptors within glioma cells to curb their growth [3].

Beyond its direct effects on tumor cells, Eszopiclone's immune-modulatory potential mirrors observations in other solid tumors. Research highlights GABA's role in reshaping the tumor microenvironment (TME) by suppressing pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-6, TNF- α) and reprogramming immune cells like microglia and macrophages. In glioma, where the TME sustains tumor progression through inflammation and immunosuppression, Eszopiclone's capacity to inhibit NF- κ B signaling and shift microglial phenotypes offers a complementary mechanism of action [39].

This dual biological and immunological impact suppressing proliferation while enhancing antitumor immunity echoes GABA's broader anticancer profile, as evidenced in NSCLC and other malignancies. While direct studies of Eszopiclone in glioma models are pending, the congruence of its pharmacological action with these established effects provides a robust rationale for its therapeutic exploration [20].

Eszopiclone's most striking advantage lies in its established safety profile, which accelerates its potential clinical translation compared to novel, untested compounds. As a drug approved by regulatory agencies like the FDA for insomnia, Eszopiclone has undergone extensive toxicological and clinical evaluation, demonstrating tolerability across diverse patient populations at doses up to 3 mg daily. This pre-existing safety data mitigates the risks and delays associated with de novo drug development, enabling rapid progression to preclinical and clinical trials in glioma [21–23]. Moreover, its oral bioavailability and well-characterized pharmacokinetics eliminate the need for complex delivery systems, a frequent challenge in CNS-targeted therapies. In the context of glioma management, Eszopiclone's potential as an adjunctive therapy alongside standard treatments, such as temozolomide, further enhances its appeal. Temozolomide, an alkylating agent, targets rapidly dividing tumor cells but often fails to address the TME's

role in resistance and recurrence [40]. Eszopiclone's ability to modulate both tumor cell excitability and immune dynamics offers a synergistic complement, potentially sensitizing glioma cells to chemotherapy while counteracting TME-driven progression. This combinatorial approach aligns with emerging strategies in oncology that integrate tumor-specific and microenvironment-targeted therapies to improve efficacy. Additionally, Eszopiclone's cost-effectiveness as a generic drug contrasts with the prohibitive expense of novel biologics, making it an accessible option for broader clinical adoption.

Clinical Perspectives

The immunosuppressive architecture of the glioma tumor microenvironment (TME) profoundly limits the efficacy of immune checkpoint blockade, including PD-1/PD-L1 inhibitors such as nivolumab and pembrolizumab [34]. Within this microenvironment, myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells, and M2-polarized microglia collectively establish an anti-inflammatory, tumor-supportive niche characterized by elevated PD-L1 expression, chronic exposure to IL-6, TNF- α , and TGF- β , and the exhaustion of cytotoxic CD8⁺ T cells [41]. This cascade suppresses dendritic cell priming and antigen presentation, allowing glioma cells to escape immune surveillance despite checkpoint inhibition [42].

Eszopiclone's engagement of GABA-A receptors presents a mechanistically novel means to recalibrate this immunologic imbalance. Through membrane hyperpolarization and subsequent attenuation of the NF- κ B (p65) and STAT3 (Y705) signaling axes, GABA-A modulation suppresses transcription of pro-tumoral cytokines (IL-6, IL-10, TGF- β) and downregulates genes associated with M2 macrophage identity (CD206, Arg1) [43]. Concurrently, eszopiclone may promote M1 polarization, enhancing iNOS and IFN- γ expression and stimulating chemokine release such as CCL5 and CXCL10 factors crucial for cytotoxic T-cell recruitment and activation within the TME [44].

These immunologic shifts conceptually mirror the functional reprogramming observed in GABAergic modulation of other malignancies, such as breast and melanoma models, where modulation of PI3K/AKT signaling impacts PD-L1 expression and restores T-cell responsiveness [45]. While direct evidence in glioma remains to be established, the convergence of GABA-A signaling with immune checkpoints offers a promising axis for investigation [46]. GABA-A-mediated PI3K/AKT attenuation has been linked to altered PD-L1 dynamics and may influence post-translational control via the E3 ubiquitin ligase STUB1, which governs PD-L1 stability [47, 48]. These mechanisms suggest that eszopiclone, as a selective, non-benzodiazepine modulator with excellent blood-brain-barrier penetration, could enhance the therapeutic efficacy of PD-1/PD-L1 blockade by mitigating microglial-driven T-cell apoptosis (via FasL downregulation) and promoting

durable immune activation [49]. From a translational perspective, eszopiclone's favorable pharmacologic profile rapid CNS bioavailability, minimal tolerance development, and lack of PD-1 antagonistic interference reported with traditional benzodiazepines renders it an attractive adjuvant candidate for combinatorial regimens in recurrent glioblastoma, particularly in MGMT-unmethylated subgroups refractory to monotherapy. Preclinical validation through orthotopic glioma models and single-cell RNA sequencing of post-treatment TME biopsies could delineate microglial and lymphocytic responses, defining the precise immunologic choreography underlying this neuro-onco-immunologic synergy. Ultimately, this conceptual framework bridges neuropharmacology and immunotherapy, proposing that a GABA-A-driven recalibration of the glioma immune landscape may revitalize checkpoint responsiveness and dismantle one of neuro-oncology's most resilient barriers.

Discussion

Eszopiclone, a clinically approved non-benzodiazepine modulator of GABA-A receptors, emerges in this perspective as a potential neuro-oncologic agent capable of influencing both glioma biology and its immunologic landscape. The glioma microenvironment is characterized by an intricate interplay between metabolic deregulation, excitatory neurotransmission, and immune suppression, forming a multidimensional barrier to therapy. Within this context, GABAergic dysfunction marked by the downregulation of inhibitory GABA-A subunits such as GABRB3 and $\rho 2$ and the epigenetic silencing of KCC2 contributes to neuronal hyperexcitability and depolarization-driven tumor proliferation. Eszopiclone's pharmacologic restoration of GABA-A signaling reinstates chloride influx and membrane hyperpolarization, suppressing depolarization-dependent Ca^{2+} entry and downstream activation of PI3K/AKT/mTOR and NFAT pathways. This ionic normalization translates into cell cycle arrest through modulation of cyclin D1/CDK4/6 and reactivation of the Rb checkpoint, while also inducing mitochondrial apoptosis via Bax/Bcl-2 balance and caspase-3/9 activation. These mechanisms suggest that eszopiclone's GABA-A agonism may re-establish the electrophysiological restraint lost in glioma and limit its unchecked proliferation.

Beyond intrinsic cytostatic effects, eszopiclone may exert profound immunologic recalibration within the glioma tumor microenvironment (TME). The TME of glioblastoma multiforme (GBM) is dominated by immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells, and M2-polarized microglia that secrete IL-6, IL-10, and TGF- β , thereby sustaining tumor immune evasion and resistance to checkpoint blockade. By engaging GABA-A receptors expressed on glioma-associated macrophages and microglia, eszopiclone can attenuate the phosphorylation of NF- κ B (p65) and STAT3 (Y705), two central mediators of protumoral inflammation and M2 polarization. This

suppression fosters a phenotypic transition toward M1 macrophages characterized by elevated iNOS and IFN- γ expression, reduced IL-10 and TGF- β secretion, and augmented antigen presentation capacity. Consequently, eszopiclone may promote a microenvironment conducive to CD8 $^{+}$ T-cell recruitment and activation through the enhanced production of chemokines such as CCL5 and CXCL10, thus counteracting the immune quiescence typical of gliomas. Parallel observations in GABAergic modulation within melanoma and breast cancer models support the hypothesis that manipulating the GABA-A-PI3K/AKT axis can alter PD-L1 stability and influence tumor-immune crosstalk, positioning eszopiclone as a potential adjunct to PD-1/PD-L1 inhibitors in glioma therapy.

Although direct data on eszopiclone's effect on PD-L1 expression in gliomas are not yet available, mechanistic extrapolations from related systems suggest that PI3K/AKT attenuation may indirectly diminish PD-L1 expression while stabilizing E3 ubiquitin ligases such as STUB1, which regulate PD-L1 turnover. This could, in theory, reduce surface PD-L1 density and restore cytotoxic T-cell recognition, amplifying the therapeutic efficacy of checkpoint inhibitors like nivolumab or pembrolizumab. Moreover, eszopiclone's neuropharmacologic profile its balanced affinity for $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits, broad extrasynaptic and synaptic activity, and nearly equivalent CSF-to-plasma penetration confers advantages over traditional benzodiazepines and zolpidem, which exhibit narrow receptor selectivity, limited BBB diffusion, and higher tolerance liability. Importantly, benzodiazepines have been associated with negative immunomodulatory effects, including interference with PD-1 signaling and T-cell activation, a limitation eszopiclone circumvents due to its distinct scaffold and receptor kinetics.

Mechanistically, the drug's chloride-restorative function also bears metabolic implications. By stabilizing E_{Cl} at hyperpolarizing levels (≈ 70 mV), eszopiclone curtails the Ca^{2+} -driven activation of CREB and ERK, suppressing downstream proliferative and angiogenic mediators such as VEGF and MMP-9. The inhibition of PKM2, a pivotal enzyme in aerobic glycolysis, may further restrict the Warburg metabolic adaptation, rendering glioma cells metabolically less flexible and more susceptible to apoptosis. These integrated effects electrophysiologic, metabolic, and immunologic compose a multifaceted rationale for repurposing eszopiclone as an adjuvant therapeutic.

From a translational standpoint, the absence of clinical data on eszopiclone in glioma underscores the need for a stepwise validation framework. Retrospective cohort analyses could first assess progression-free and overall survival outcomes among glioma patients incidentally exposed to eszopiclone for insomnia management compared with untreated controls, stratified by MGMT methylation status and GABA-A subunit expression profiles. These findings would inform prospective preclinical investigations utilizing orthotopic glioma models to evaluate eszopiclone's effects on

tumor growth kinetics, cytokine modulation, microglial polarization, and T-cell infiltration, ideally corroborated by single-cell RNA sequencing of post-treatment tissues. Ultimately, early-phase clinical trials combining eszopiclone with temozolomide or PD-1/PD-L1 blockade could elucidate safety, pharmacodynamic interactions, and preliminary efficacy, particularly in resistant, MGMT-unmethylated cohorts where immunotherapy alone remains suboptimal. Collectively, these insights define eszopiclone as a promising neuro-onco-immunologic modulator that bridges inhibitory neurotransmission and immune restoration. By harmonizing chloride homeostasis, suppressing excitatory and angiogenic signaling, and reprogramming the TME toward an M1-dominant, cytotoxic phenotype, eszopiclone exemplifies how a neuroactive compound can be rationally repurposed for oncologic synergy. This integrative model invites a new experimental frontier where GABAergic modulation complements immune checkpoint therapy, offering a blueprint for transforming an established hypnotic into an innovative adjuvant against glioma progression.

ЖИТЕПАТҢА/REFERENCES

1. Wu W., Klockow J.L., Zhang M., Lafortune F., Chang E., Jin L., Wu Y., Daldrop-Link H.E. Glioblastoma multiforme (GBM): an overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res.* 2021; 171: 105780. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105780.
2. Duan M., Cao R., Yang Y., Chen X., Liu L., Ren B., Wang L., Goh B.C. Blood-brain barrier conquest in glioblastoma nanomedicine: strategies, clinical advances, and emerging challenges. *Cancers.* 2024; 16(19): 3300. doi: 10.3390/cancers16193300.
3. Nateghi S., Rezayof A., Kouhkan F., Delphi L., Davisaraei Y.B., Rostami F., Tirgar F., Sepehri H. Growth of the prefrontal cortical glioblastoma altered cognitive and emotional behaviors via mediating miRNAs and GABA-A receptor signaling pathways in rats. *Brain Res Bull.* 2025; 221: 111227. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111227.
4. Huang D., Alexander P.B., Li Q.J., Wang X.F. GABAergic signaling beyond synapses: an emerging target for cancer therapy. *Trends Cell Biol.* 2023; 33(5): 403–12. doi: 10.1016/j.tcb.2022.08.004.
5. Contreras-Zarate M.J., Alvarez-Eraso K.L.F., Jaramillo-Gómez J.A., Littrell Z., Tsuji N., Ormond D.R., Karam S.D., Kabos P., Citty D.M. Short-term topiramate treatment prevents radiation-induced cytotoxic edema in preclinical models of breast-cancer brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2023; 25(10): 1802–14. doi: 10.1093/neuonc/noad070.
6. Li T.J., Jiang J., Tang Y.L., Liang X.H. Insights into the leveraging of GABAergic signaling in cancer therapy. *Cancer Med.* 2023; 12(13): 14498–510. doi: 10.1002/cam4.6102.
7. Rosner S., Englbrecht C., Wehrle R., Hajak G., Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10(10): CD010703. doi: 10.1002/14651858.CD010703.pub2.
8. Ghit A., Assal D., Al-Shami A.S., Hussein D.E.E. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021; 19: 123. doi: 10.1186/s43141-021-00224-0.
9. Smits A., Jin Z., Elsir T., Pedder H., Nistér M., Alafuzoff I., Dimberg A., Edqvist P.H., Pontén F., Aronica E., Birnir B. GABA-A channel subunit expression in human glioma correlates with tumor histology and clinical outcome. *PLoS One.* 2012; 7(5): 37041. doi: 10.1371/journal.pone.0037041.
10. Barron T., Yalçın B., Su M., Byun Y.G., Gavish A., Shamardani K., Xu H., Ni L., Soni N., Mehta V., Maleki Jahan S., Kim Y.S., Taylor K.R., Keough M.B., Quezada M.A., Geraghty A.C., Mancusi R., Vo L.T., Castañeda E.H., Woo P.J., Petritsch C.K., Vogel H., Kaila K., Monje M. GABAergic neuron-to-glioma synapses in diffuse midline gliomas. *Nature.* 2025; 639(8056): 1060–68. doi: 10.1038/s41586-024-08579-3.
11. Bhattacharya D., Gawali V.S., Kallay L., Toukam D.K., Koehler A., Stambrook P., Krummel D.P., Sengupta S. Therapeutically leveraging GABAA receptors in cancer. *Exp Biol Med.* 2021; 246(19): 2128–35. doi: 10.1177/15353702211032549.
12. Lanza M., Casili G., Campolo M., Paterniti I., Colarossi C., Mare M., Giuffrida R., Caffo M., Esposito E., Cuzzocrea S. Immunomodulatory effect of microglia-released cytokines in gliomas. *Brain Sci.* 2021; 11(4): 466. doi: 10.3390/brainsci11040466.
13. McDonough K.E., Hammond R., Wang J., Tierney J., Hankerd K., Chung J.M., La J.H. Spinal GABAergic disinhibition allows microglial activation mediating the development of nociceptive pain in male mice. *Brain Behav Immun.* 2023; 107: 215–24. doi: 10.1016/j.bbi.2022.10.013.
14. Kim K.K., Sheppard D., Chapman H.A. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10(4): a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293.
15. Badalotti R., Dalmolin M., Malafaia O., Ribas Filho J.M., Roesler R., Fernandes M.A.C., Isolani G.R. Gene expression of GABAA receptor subunits and association with patient survival in glioma. *Brain Sci.* 2024; 14(3): 275. doi: 10.3390/brainsci14030275.
16. Absalom N.L., Liao V.W.Y., Johannesen K.M.H., Gardella E., Jacobs J., Lesca G., Gokce-Samar Z., Arzimanoglou A., Zeidler S., Striano P., Meyer P., Benkel-Herrenbrueck L., Mero I.L., Rummel J., Chebib M., Möller R.S., Ahling P.K. Gain-of-function and loss-of-function GABRB3 variants lead to distinct clinical phenotypes in patients with developmental and epileptic encephalopathies. *Nat Commun.* 2022; 13: 1822. doi: 10.1038/s41467-022-29280-x.
17. Naffaa M.M., Hibbs D.E., Chebib M., Hanrahan J.R. Pharmacological effect of GABA analogues on GABA- α 2 receptors and their subtype selectivity. *Life.* 2022; 12(1): 127. doi: 10.3390/life12010127.
18. Yang Y., Ren L., Li W., Zhang Y., Zhang S., Ge B., Yang H., Du G., Tang B., Wang H., Wang J. GABAergic signaling as a potential therapeutic target in cancers. *Biomed Pharmacother.* 2023; 161: 114410. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114410.
19. Zhang X., Zhang R., Zheng Y., Shen J., Xiao D., Li J., Shi X., Huang L., Tang H., Liu J., He J., Zhang H. Expression of gamma-aminobutyric acid receptors on neoplastic growth and prediction of prognosis in non-small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2013; 11: 102. doi: 10.1186/1479-5876-11-102.
20. Xie M., Qin H., Liu L., Wu J., Zhao Z., Zhao Y., Fang Y., Yu X., Su C. GABA regulates metabolic reprogramming to mediate the development of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025; 44(1): 61. doi: 10.1186/s13046-025-03315-9.
21. Monti J.M., Pandi-Perumal S.R. Eszopiclone: its use in the treatment of insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007; 3(4): 441–53.
22. Hanson S.M., Morlock E.V., Satyshur K.A., Czajkowski C. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A (GABAA) receptor are different. *J Med Chem.* 2008; 51(22): 7243–52. doi: 10.1021/jm800889m.
23. Zhu S., Sridhar A., Teng J., Howard R.J., Lindahl E., Hibbs R.E. Structural and dynamic mechanisms of GABAA receptor modulators with opposing activities. *Nat Commun.* 2022; 13: 4582. doi: 10.1038/s41467-022-32212-4.
24. Barron T., Yalçın B., Su M., Byun Y.G., Gavish A., Shamardani K., Xu H., Ni L., Soni N., Mehta V., Maleki Jahan S., Kim Y.S., Taylor K.R., Keough M.B., Quezada M.A., Geraghty A.C., Mancusi R., Vo L.T., Castañeda E.H., Woo P.J., Petritsch C.K., Vogel H., Kaila K., Monje M.

Conclusion

This perspective positions eszopiclone as a pioneering repurposed agent in glioma therapeutics, uniting chloride homeostasis restoration with immune re-awakening. By modulating GABA-A receptors across glioma cells and microglia, eszopiclone suppresses oncogenic Ca²⁺/PI3K/AKT signaling while reshaping the tumor microenvironment toward an M1-dominant, cytotoxic landscape. Its unique ability to attenuate PD-L1 expression and counter T-cell exhaustion underscores a potent synergy with PD-1/PD-L1 blockade, offering a rational combinatorial strategy alongside temozolomide or other standard regimens. Given its established clinical safety, blood-brain-barrier permeability, and non-addictive pharmacology, eszopiclone stands as a cost-effective adjuvant candidate for neuro-oncologic immunotherapy. Future translational efforts spanning retrospective analyses of incidental exposures to phase I/II clinical validation could cement this neuro-onco-immunologic interface, transforming a once-simple hypnotic into a cornerstone of glioma immunomodulation.

GABAergic neuron-to-glioma synapses in diffuse midline gliomas. *Nature*. 2025; 639(8056): 1060–68. doi: 10.1038/s41586-024-08579-3.

25. Nawafte S., Qaswal A.B., Suleiman A., Alali O., Zayed F.M., Al-Adwan M.A.O., Bani Ali M. GABA receptors can depolarize the neuronal membrane potential via quantum tunneling of chloride ions: a quantum mathematical study. *Cells*. 2022; 11(7): 1145. doi: 10.3390/cells11071145.

26. Virtanen M.A., Uvarov P., Hübner C.A., Kaila K. NKCC1, an elusive molecular target in brain development: making sense of the existing data. *Cells*. 2020; 9(12): 2607. doi: 10.3390/cells9122607.

27. McMoneagle E., Zhou J., Zhang S., Liu Y., Wu G., Wang Y., Tang J., Zhang J., Zhang X., Wang X., Zhang X., Zhang H., Zhang J., Xu Z., Tang Y. Neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 as a promising drug target for epilepsy treatment. *Acta Pharmacol Sin*. 2024; 45(1): 1–22. doi: 10.1038/s41401-023-01149-9.

28. Altieri R., Barbagallo D., Certo F., Broggi G., Ragusa M., Di Pietro C., Callabiano R., Magro G., Peschillo S., Purrello M., Barbagallo G. Peritumoral microenvironment in high-grade gliomas: from FLAIRectomy to microglia-glioma cross-talk. *Brain Sci*. 2021; 11(2): 200. doi: 10.3390/brainsci11020200.

29. Badalotti R., Dalmolin M., Malafaia O., Ribas Filho J.M., Roesler R., Fernandes M.A.C., Isolan G.R. Gene expression of GABAA receptor subunits and association with patient survival in glioma. *Brain Sci*. 2024; 14(3): 275. doi: 10.3390/brainsci14030275.

30. Connaughton V.P., Nelson R., Bender A.M. Electrophysiological evidence of GABAA and GABAC receptors on zebrafish retinal bipolar cells. *Vis Neurosci*. 2008; 25(2): 139–53. doi: 10.1017/S0952523808080322.

31. Anilkumar S., Wright-Jin E. NF-κB as an inducible regulator of inflammation in the central nervous system. *Cells*. 2024; 13(6): 485. doi: 10.3390/cells13060485.

32. Tian J., Kaufman D.L. The GABA and GABA-receptor system in inflammation, anti-tumor immune responses, and COVID-19. *Biomedicines*. 2023; 11(2): 254. doi: 10.3390/biomedicines11020254.

33. Wang J., Li S., Lan Y., Chen Y., Gao Y., Zhang X., Li X., Liu X., Wang J. Glioma-associated macrophages: unraveling their dual role in the microenvironment and therapeutic implications. *Curr Med*. 2024; 3: 4. doi: 10.1007/s44194-024-00031-y.

34. Lin H., Liu C., Hu A., Zhang D., Yang H., Mao Y. Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives. *J Hematol Oncol*. 2024; 17(1): 31. doi: 10.1186/s13045-024-01544-7.

35. Hong S., You J.Y., Paek K., Park J., Kang S.J., Han E.H., Choi N., Chung S., Rhee W.J., Kim J.A. Inhibition of tumor progression and M2 microglial polarization by extracellular vesicle-mediated microRNA-124 in a 3D microfluidic glioblastoma microenvironment. *Theranostics*. 2021; 11(9): 9687–704. doi: 10.7150/tno.60851.

36. Zhang B., Vogelzang A., Miyajima M., Sugiura Y., Wu Y., Chamoto K., Nakano R., Hatae R., Menzies R.J., Sonomura K., Hojo N., Ogawa T., Kobayashi W., Tsutsui Y., Yamamoto S., Maruya M., Narushima S., Suzuki K., Sugiya H., Murakami K., Hashimoto M., Ueno H., Kobayashi T., Ito K., Hirano T., Shiroguchi K., Matsuda F., Suematsu M., Honjo T., Fagarasan S. B cell-derived GABA elicits IL-10⁺ macrophages to limit anti-tumour immunity. *Nature*. 2021; 599(7885): 471–76. doi: 10.1038/s41586-021-04082-1.

37. Fujimura T., Kambayashi Y., Aiba S. Crosstalk between regulatory T cells (Tregs) and myeloid derived suppressor cells (MDSCs) during melanoma growth. *Oncoimmunology*. 2012; 1(8): 1433–34. doi: 10.4161/onci.21176.

38. McCrae C.S., Ross A., Stripling A., Dautovich N.D. Eszopiclone for late-life insomnia. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(3): 313–26. doi: 10.2147/cia.s1441.

39. Xiao L., Li X., Fang C., Yu J., Chen T. Neurotransmitters: promising immune modulators in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2023; 14: 1118637. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118637.

40. Ortiz R., Perazzoli G., Cabeza L., Jiménez-Luna C., Luque R., Prados J., Melguizo C. Temozolomide: an updated overview of resistance mechanisms, nanotechnology advances and clinical applications. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 19(4): 513–37. doi: 10.2174/1570159X1866200626204005.

41. Ren J., Xu B., Ren J., Liu Z., Cai L., Zhang X., Wang W., Li S., Jin L., Ding L. The Importance of M1- and M2-Polarized Macrophages in Glioma and as Potential Treatment Targets. *Brain Sci*. 2023; 13(9): 1269. doi: 10.3390/brainsci13091269.

42. Ning J., Wang Y., Tao Z. The complex role of immune cells in antigen presentation and regulation of T-cell responses in hepatocellular carcinoma: progress, challenges, and future directions. *Frontiers in immunology*. 2024; 15: 1483834. doi: 10.3389/fimmu.2024.1483834.

43. Squarize C.H., Castilho R.M., Sriuranpong V., Pinto D.S.Jr, Gutkind J.S. Molecular cross-talk between the NFκB and STAT3 signaling pathways in head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia*. 2006; 8(9): 733–46. doi: 10.1593/neo.06274.

44. Cheng C.C., Chang J., Ho A.S., Sie Z.L., Peng C.L., Wang C.L., Dev K., Chang C.C. Tumor-intrinsic IFNα and CXCL10 are critical for immunotherapeutic efficacy by recruiting and activating T lymphocytes in tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*. 2024; 73(9): 175. doi: 10.1007/s00262-024-03761-y.

45. Mathan S.V., Singh R.P. Cancer Stem Cells Connecting to Immunotherapy: Key Insights, Challenges, and Potential Treatment Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(13): 2100. doi: 10.3390/cancers17132100.

46. Zhao Y., Xu J., Yang K., Bao L. Targeting GABA signaling in the tumor microenvironment: implications for immune cell regulation and immunotherapy resistance. *Front Immunol*. 2025; 16: 1645718. doi: 10.3389/fimmu.2025.1645718.

47. Hou B., Chen T., Zhang H., Li J., Wang P., Shang G. The E3 ubiquitin ligases regulate PD-1/PD-L1 protein levels in tumor microenvironment to improve immunotherapy. *Front Immunol*. 2023; 14: 1123244. doi: 10.3389/fimmu.2023.1123244.

48. Hu X., Wang J., Chu M., Liu Y., Wang Z.W., Zhu X. Emerging Role of Ubiquitination in the Regulation of PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy. *Mol Ther*. 2021; 29(3): 908–19. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.12.03.

49. Gao P., Li X., Duan Z., Wang Y., Li Y., Wang J., Luo K., Chen J. Improvement of the Anticancer Efficacy of PD-1/PD-L1 Blockade: Advances in Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *MedComm*. 2025; 6(8): 70274. doi: 10.1002/mco2.70274.

Поступила/Received 02.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 20.10.2025

Принята к публикации/Accepted 11.12.2025

ABOUT THE AUTHORS

Maher Monir Akl, student, Faculty of Medicine, National Research Lobachevsky State University (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0001-5480-1688.

Amr Ahmed, Physician, The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health (Riyadh, Saudi Arabia). ORCID: 0000-0003-3477-236X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maher Monir Akl: study conception and hypothesis development, mechanistic modeling, literature analysis, preparation and drafting of the manuscript.

Amr Ahmed: clinical supervision, contribution of clinical insights, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Maher Monir Akl, студент, медицинский факультет, Национальный исследовательский государственный университет им. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0001-5480-1688.

Amr Ahmed, врач, Департамент общественного здравоохранения, Первый медицинский кластер Эр-Рияда, Министерство здравоохранения (г. Эр-Рияд, Саудовская Аравия). ORCID: 0000-0003-3477-236X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Maher Monir Akl: разработка концепции исследования и формулирование гипотез, анализ литературы, подготовка и написание статьи.

Amr Ahmed: общее руководство проектом, критическая доработка рукописи с целью выявления 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.

Для цитирования: Венглер Д.С., Кулигина Е.В., Васильева Н.С., Рихтер В.А., Чернышова А.Л., Тамкович С.Н. Препараты на основе онколитических вирусов как перспективные средства для лечения глиобластомы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-138-148
For citation: Vengler D.E., Kuligina E.V., Vasileva N.S., Richter V.A., Chernyshova A.L., Tamkovich S.N. Oncolytic viruses as promising agents for treating glioblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-138-148

ONCOLYTIC VIRUSES AS PROMISING AGENTS FOR TREATING GLIOBLASTOMA

D.E. Vengler^{1,2}, E.V. Kuligina³, N.S. Vasileva³, V.A. Richter³,
A.L. Chernyshova^{1,2}, S.N. Tamkovich^{1,2,3}

¹E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

²Novosibirsk National Research State University
2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences
8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Background. Glioblastoma is a highly aggressive, difficult-to-treat brain cancer with a poor prognosis, high mortality, and a significant impact on quality of life. Despite decades of research, standard treatments can extend life, but do not cure the disease, making it a focus for new research in neuro-oncology, immunotherapy, targeted therapy, and personalized medicine. The disease affects people of working age (with peak incidence between 45 and 70 years of age), causing damage to families and society. High costs of treatment and palliative care exacerbate the problem. **The purpose of the study** was to summarize data on modern approaches to the treatment of glioblastoma and to analyze efficacy and side effects of oncolytic virus therapy. **Material and Methods.** The literature review of studies published over the past 10 years was conducted using PubMed, eLIBRARY, Springer, Google Scholar, etc. databases. **Results.** Modern glioma therapy uses a multidisciplinary approach combining surgery, chemotherapy, and radiation therapy. Oncolytic virotherapy for brain glioma is a promising field because it uses viruses to selectively target to cancer cells while also stimulating an immune response against the tumor. Current research confirms that oncolytic therapy is effective against a variety of tumors including those that are resistant to traditional treatments. Clinical studies show that virotherapy can be a safe treatment because viruses are often engineered to be selective for cancer cells like glioma, minimizing damage to healthy tissue, although questions remain about optimizing dosage and overcoming the immune response. **Conclusion.** Oncolytic virotherapy is a highly promising approach for the treatment of glioblastoma. Oncolytic viruses are currently in various stages of research, and have promise in animal models, with the potential to lead to new personalized treatments for solid tumors.

Key words: glioblastoma, virotherapy, oncolytic virus for the treatment of glioblastoma, vaccinia virus, recurrent glioblastoma, modern approaches to the treatment of glioblastoma.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Д.С. Венглер^{1,2}, Е.В. Кулигина³, Н.С. Васильева³, В.А. Рихтер³,
А.Л. Чернышова^{1,2}, С.Н. Тамкович^{1,2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речуновская, 15

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

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

Аннотация

Введение. Актуальность исследований глиобластомы обусловлена ее высокой агрессивностью, почти 100 % смертностью, отсутствием эффективного лечения и катастрофическим воздействием на качество жизни пациентов. Несмотря на десятилетия исследований, стандартная терапия лишь незначительно продлевает жизнь, но не излечивает болезнь. Это делает глиобластому областью поиска прорывных научных решений в нейроонкологии, иммунотерапии, таргетной терапии и персонализированной медицине. Заболевание поражает людей трудоспособного возраста (с пиком заболеваемости между 45 и 70 годами), нанося социальный ущерб. Высокая стоимость лечения и паллиативной помощи усугубляет проблему. **Цель исследования** – обобщить и систематизировать данные о современных подходах к лечению глиобластомы. Провести анализ данных по терапевтическим и побочным эффектам онколитических вирусов. **Материал и методы.** С помощью электронных ресурсов поисковых систем PubMed, eLIBRARY, Springer, Google Scholar и др. проведен обзор литературы, содержащей доказательные экспериментальные и клинические данные по обсуждаемым вопросам, за последние 10 лет. **Результаты.** Современные подходы к лечению глиом включают хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию. Разработанная в настоящее время виротерапия глиом головного мозга, сочетающая в себе высокую специфичность к опухолевым клеткам и способность стимулировать противоопухолевый иммунный ответ, представляется чрезвычайно перспективной. Современные исследования демонстрируют эффективность онколитической терапии против различных типов опухолей, в том числе резистентных к традиционным методам лечения. Безопасность виротерапии подтверждена клиническими исследованиями: большинство вирусов избирательно воздействуют на клетки глиомы, что сводит к минимуму повреждение здоровых тканей. Однако остаются вопросы по оптимизации дозировок онколитических вирусных препаратов и преодолению противовирусного иммунного ответа. Кроме того, разрабатываются методы доставки вирусов к опухолям. **Заключение.** Терапия глиобластомы с помощью онколитических вирусов считается одним из наиболее перспективных методов лечения. В настоящее время онколитические вирусы проходят различные стадии исследований, причем многие из них показывают многообещающие результаты на животных моделях. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к созданию новых персонализированных методов лечения, улучшающих прогноз для пациентов с солидными опухолями.

Ключевые слова: глиобластома, виротерапия, онколитический вирус для лечения глиобластомы, вирус коровьей оспы, рецидивирующая глиобластома, современные подходы к лечению глиобластомы.

Gliomas are the most common (80–85 %) primary brain tumors in adults. The incidence of gliomas is comparable across European countries, the US, and Russia, with rates of 6 cases per 100,000 people in Europe [1], 7 cases per 100,000 in the US [2], and 6 cases per 100,000 in Russia [3]. Over the past 20 years, the incidence of gliomas has shown a slight increase globally, primarily due to improved diagnostic tools like MRI, immunohistochemical testing, etc., and secondarily, due to the aging of the population [4]. The five-year survival rate for patients with gliomas

ranges from 5 % to 90 %. This indicator is influenced by the type of glioma, as well as timely diagnosis and the patient's region of residence (five-year survival rates are higher in large cities) [4].

Gliomas can affect people of all ages, and represent a significant socioeconomic burden. The direct costs of glioma treatment are the medical expenses, which include neuroimaging, doctor and specialist visits, surgery, and hospital stays. Indirect costs are the non-medical expenses, such as patient transportation, specialized nutrition, home nursing care, and personal

Classification of gliomas [9]
Классификация глиом [9]

Gliomas, glio-neuronal and neuronal tumors/ Глиомы, глио-нейрональные и нейрональные опухоли	Astrocytic tumors, IDH-mutant (diffuse astrocytomas, glioblastoma)/ Астроцитарные опухоли, IDH-мутантные (диффузные астроцитомы, глиобластома)
	Astrocytic tumors, IDH-wild type (glioblastoma, IDH-wild type)/ Астроцитарные опухоли, IDH-дикий тип (глиобластома, IDH-дикий тип)
	Oligodendrogliomas, IDH-mutant and 1p/19q codeleted/ Олигодендроглиомы, IDH-мутантные и мутантные по 1p/19q
	Ependymal tumors/ Эпендимальные опухоли
	Other gliomas (e.g., choroid plexus tumors)/ Другие глиомы (например, опухоли хориоидального сплетения)
	Glioneuronal and neuronal tumors (ganglioglioma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor)/ Глионейрональные и нейрональные опухоли (ганглиоглиома, дизэмбриопластическая ней- роэпителиальная опухоль)

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

hygiene products. A survey conducted by the National Brain Tumor Foundation in 2006 showed that 91 % of brain tumor patients were working before their diagnosis, compared to 33 % after their diagnosis. Among those who cared for patients, 16 % stopped working, and 62 % reduced their working hours or took leave. Forty-eight percent of respondents reported a decrease in family income, and families as a whole reported a reduction in spending [5, 6]. Accordingly, even among stable, highly functional patients who survived glioma, financial burden and disability were prevalent across all subtypes, treatment regimens, and family income levels.

The symptoms of gliomas depend on which part of the central nervous system (CNS) is affected. Depending on its location, a glioma can cause headaches, vomiting, memory loss, seizures, vision problems, aphasia, and cranial nerve dysfunction. Vision loss in patients with glioma is caused by a tumor in or around the optic nerve. Spinal cord gliomas can cause pain, weakness, or numbness in the limbs by compressing the spinal nerve roots. Gliomas do not usually metastasize through the bloodstream, but they can spread through the cerebrospinal fluid [7]. Complex visual hallucinations have been described as a symptom of low-grade glioma [8].

Gliomas are classified according to the type of precursor cells: astrocytomas (diffuse, anaplastic, glioblastoma), oligodendrogliomas, ependymomas), and the grade of malignancy (grade 1 is benign, slow-growing glioma (e.g., pilocytic astrocytoma, and grade 4 is highly aggressive, with infiltrative growth (e.g., glioblastoma)) (Table) [9]. In the 5th edition of the World Health Organization (WHO) classification of central nervous system tumors, specific molecular changes were included in the classification of gliomas. The updated WHO classification, based on histology and molecular changes, has provided a better understanding of the clinical, radiological, molecular, survival, and prognostic characteristics of different

glioma subtypes, as well as providing precise recommendations for diagnosis and potential prognosis for patients.

Glioblastoma is the most common and aggressive type of glioma

The incidence of glioblastoma, the most common malignant primary brain tumor in adults (45–54 % of all gliomas), is 3–4 cases per 100,000 per year, increasing after the age of 40 and peaking between the ages of 75 and 84 [10]. Other types of gliomas characterized by lower malignancy (astrocytomas, oligodendrogliomas) usually affect patients under the age of 50 [11]. It has been shown that glioblastoma is more common in Caucasians than in other ethnic groups [12]. The five-year survival rate for patients with glioblastoma is approximately 5 %, making this tumor one of the most dangerous types of brain cancer [13].

Modern approaches to glioma therapy

There are a number of difficulties in treating gliomas: verifying the type of tumor, taking into account the heterogeneous molecular profile of the tumor; selecting the appropriate therapy; the patient’s response to the chosen treatment method; achieving sustained remission; and others. In view of the above, the development of approaches to personalized therapy for gliomas is an extremely urgent task for molecular oncology. Modern methods of treating gliomas depend on the type of tumor. Below are universal approaches to treating this CNS malignancy.

Surgical treatment

This type of treatment is used to remove as much of the tumor as possible in order to improve neurological functions, most often using minimally invasive microsurgical techniques. In addition, surgical resection of the tumor allows for histological examination, on the basis of which targeted therapy can be selected. To prevent iatrogenic postoperative neurological com-

plications, navigation systems are used during tumor removal surgery: intraoperative MRI, ultrasound, PET CT, and others [14]. The use of evoked potentials, electromyography, or mapping in awake patients under local anesthesia to monitor and preserve speech and cognitive abilities allows tumor resection in areas of the cortex responsible for these functions. Preventing new irreversible neurological disorders during surgery is more important than the extent of resection, since gliomas cannot be completely cured by surgery due to their growth characteristics [14].

Radiation therapy

This type of therapy is used in patients with gliomas to prevent recurrence after surgery. The indications for treatment, timing, dosage, and schedule of radiation therapy are determined by the diagnosis and prognostic factors [14]. Despite the improved prognosis for the course of the disease, radiation therapy has a number of side effects. In particular, this therapy may cause damage to the optic nerves, optic chiasm, retina, lenses, brain stem, pituitary gland, cochlea, and hippocampus [15]. The use of modern radiation therapy methods, such as stereotactic or intensity-modulated radiation therapy, helps to reduce the number of negative effects of radiation exposure by limiting the area of exposure and/or selecting the site of exposure more accurately [14, 15].

Chemotherapy

First-line chemotherapy treatment for newly diagnosed glioma, regardless of tumor morphology, includes temozolomide (TMZ). The presumed mechanism of action is based on the ability of its metabolites to methylate guanine bases in DNA. After oral administration, the prodrug temozolomide is absorbed in the small intestine and, due to its small size, crosses the blood-brain barrier. After entering the cell, temozolomide undergoes spontaneous hydrolysis, converting into the potent methylating agent 3-methyl-(triazene-1-yl) imidazole-4-carboxamide (MTIC). MTIC methylates a number of nucleosides, primarily guanine, leading to apurination and further breaks in the deoxyribose phosphate backbone, which in turn triggers apoptosis [15].

To increase the effectiveness of temozolomide, the principle of chronotherapy is applied, since the level of expression of genes responsible for cell replication, genes affecting metabolic rate, and genes responsible for DNA repair fluctuate throughout the day in accordance with the circadian rhythm and are regulated by the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, whose activity depends on light levels [16]. It is known that BMAL1 gene expression in tumor cells is subject to circadian rhythms [17]. Temozolomide-induced apoptosis of tumor cells is enhanced during peak BMAL1 expression and appears to consistently reach a maximum approximately 5 hours after dusk [18]. Accordingly, accurate calculation of the timing

of temozolomide administration in accordance with its pharmacokinetic characteristics allows maximum therapeutic effect to be achieved by deactivating DNA repair mechanisms in tumor cells.

It should be noted that temozolomide therapy may be ineffective due to the varying sensitivity of glioma cells to this drug. Low sensitivity to temozolomide, caused by demethylation of the MGMT gene promoter, whose product is responsible for DNA repair during methylation, is estimated at 10–15 % in the case of demethylated MGMT to 40–50 % in other cases in terms of five-year survival rate [19].

In this regard, it is necessary to search for new methods of postoperative treatment for patients who do not respond to temozolomide [20, 21]. In addition, like most cytostatic drugs, temozolomide has a number of side effects, the most common of which are nausea, myelosuppression (manifested by thrombocytopenia and neutropenia), alopecia, and myoclonic seizures [22]. The vast majority of patients experience recurrence of glioma after therapy [23, 24]. Lomustine, carmustine (alkylating derivatives of nitrosourea), and temozolomide are used to treat recurrence, but their effectiveness is low [25].

An alternative chemotherapy method for treating recurrent glioblastoma is the PCV therapeutic regimen, based on a combination of procarbazine, lomustine, and vincristine. Vincristine belongs to a group of alkaloids obtained from the flowering plant periwinkle. Vincristine binds to tubulin and inhibits microtubule formation, which leads to disruption of spindle formation and arrest of mitosis. In addition, vincristine inhibits protein and nucleic acid synthesis by blocking the use of glutamic acid [26, 27]. The PCV regimen combined with radiation therapy provides an antitumor effect, but has pronounced neurotoxicity that exceeds the neurotoxicity of each component individually [28]. In addition, the drugs included in the PCV regimen are hepatotoxic, and their effect on the nervous system is not limited to the central nervous system – various polyneuropathies have been noted among the side effects, including dysfunction of the cranial nerves, causing paresis of the eyes and vocal cords, depriving the person of the ability to see and speak normally. Accordingly, this therapy is often used as palliative care when other methods are ineffective, as it significantly reduces the patient's quality of life [29–31].

Antiangiogenic Therapy

Bevacizumab is a recombinant hyperchimeric humanized IgG1 monoclonal antibody that binds to and inhibits vascular endothelial growth factor, leading to a reduction in tumor vascularization. Bevacizumab is approved for the treatment of gliomas both in combination with temozolomide and radiation therapy and as monotherapy [32]. In addition, this drug may be used in combination with irinotecan, a topoisomerase 1 inhibitor [33]. Inhibition of topoisomerase 1 in cells slows down DNA replication processes, leading to

reduced production of various agents, including vascular endothelial growth factor. Thus, the combination of bevacizumab and irinotecan enhances the effect of the drugs [32–34]. Limiting angiogenesis in the tumor slows down the growth of CNS tumors, but in the case of gliomas, it does not completely stop tumor development. A number of side effects of bevacizumab, including increased blood pressure, rectal bleeding, and gastric and intestinal ulcers, limit the use of this drug [34].

Alternative therapeutic approaches

Due to the low efficacy of standard treatment regimens for gliomas and glioblastomas in particular, new therapeutic methods and approaches are currently being developed and implemented. Local delivery methods are aimed at delivering therapeutic agents directly to the tumor, bypassing the blood-brain barrier, which allows for maximum concentration of the drug in the tumor while minimizing possible systemic side effects. Laser interstitial thermotherapy is the selective ablation of a lesion or tissue using heat emitted by a laser device. This method is considered less invasive than open surgery and is a solution for patients who cannot undergo surgical intervention. Stereotactic injections are also used to treat brain tumors. The procedure involves injecting an antineoplastic drug directly into the tumor. An analogue of stereotactic injections is the intra-arterial delivery system – this method reduces the invasiveness of the procedure, as it does not require trepanation of the skull, and the drug is delivered to the tumor through arterial access.

Convection-enhanced delivery is a method of delivering drugs in which a pressure gradient is created at the tip of the catheter so that substances are delivered to the brain by volumetric flow rather than diffusion. To perform the procedure, catheters are inserted into the interstitial space of the brain through holes drilled in the skull under imaging guidance. The catheters are connected to an infusion pump, which is used to create a volumetric flow pressure gradient. At an infusion rate of 0.1–10 µl/min, the drug enters the interstitial space, displacing extracellular fluid.

Implantable reservoirs allow continuous administration of the drug into the tumor over a long period of time. Currently, the only local drug delivery method approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of glioblastoma is the Gliadel (Gliadel) – biodegradable copolymers (prolifeprosan 20) impregnated with the alkylating agent carmustine. This plate, containing 7.7 mg of carmustine, is placed in the surgical field immediately after tumor removal, with the number of plates determined individually in each case and depending on the size of the tumor and the surgical field. Within 2–3 weeks, the plates dissolve and the gradually released active substance acts on the remaining malignant cells. A serious disadvantage of the Gliadel plate is its rigid structure, which can lead to trauma to the soft tissues of the brain [35, 36].

Thus, the lack of a therapeutic strategy that would allow for a complete cure of glioblastoma is associated with both the molecular characteristics of the tumor and the individual response of patients to chemotherapy drugs. The drugs developed and used in the treatment of glioblastoma slightly increase the patient's life expectancy, but both the drugs themselves and the methods of their delivery to the CNS are associated with a high risk of side effects, which may limit the use of therapy. The question of the ratio of efficacy to the severity of side effects from the drugs used remains open, which requires the search for new methods of CNS glioma therapy.

Virotherapy – the latest trend in immunotherapy for cancer

Tumor virotherapy is currently an approved cancer treatment method based on the use of genetically modified or natural oncolytic viruses to selectively destroy tumor cells. Virotherapy is considered a promising approach, especially for the treatment of brain tumors (e.g., glioblastoma), where traditional methods are often ineffective [37]. It has been shown that cancer patients experienced tumor shrinkage or regression when infected with certain viruses [38]. Although oncolytic viruses are potentially powerful therapeutic agents for the treatment of CNS tumors, a single type of oncolytic virus is not sufficient to destroy all oncotransformed cells due to the heterogeneity of tumor tissues and tumor heterogeneity.

Among the factors limiting the effectiveness of virotherapy, the following can be highlighted: the ability of tumors to evade the immune response even when it is additionally induced by the spread of viral particles; the viscosity of the extracellular matrix, which can affect the spread of viral particles from cell to cell; the production of virus-neutralizing antibodies, which reduce the effectiveness of virotherapy with repeated injections [39].

To overcome these limitations, oncolytic viruses can be used in combination with other anticancer drugs and therapeutic approaches, whose shortcomings, in turn, can be compensated for by virotherapy [39]. Accordingly, the current tasks of virotherapy are to select the right type of virus that will be effective for a specific type of tumor, as well as a method of delivering the viral agent to the tumor that, on the one hand, will induce a virus-mediated antitumor immune response, but at the same time will not pose a danger to the weakened immune system of a cancer patient [40].

Virotherapy for glioblastoma

In 2021, the oncolytic virus G47Δ (Delytact Injection) was approved in Japan for the treatment of residual or recurrent glioblastoma [41]. G47Δ is a third-generation recombinant herpes simplex virus strain in which the γ34.5 gene has been deleted to eliminate the neurotoxicity of the virus, and 312 bp of

the $\alpha 47$ gene has been deleted to improve virus replication and reproductive capacity, as well as to enhance its antitumor activity. Insertion of the ECOL-I LacZ gene into the ICP6 region led to the inactivation of nucleotide reductase, which ensured the ability of the virus to replicate only in tumor cells, thereby improving its safety profile and increasing its tropism for tumor cells [41, 42]. G47 Δ demonstrated high replication capacity in various cancer cells, effectively induced specific antitumor immunity, and showed a high level of infectious safety [42]. During Phase II of the clinical trial, each patient with recurrent glioma received stereotactic injections of G47 Δ into the tumor every 4 weeks for a total of 6 injections. An interim analysis of the clinical trial data showed that the one-year survival rate of the 13 patients participating in the trial was 92.3 %. Serious side effects associated with G47 Δ were observed in only 2 patients – high fever [43]. Later studies showed that one-year survival was 84.2 %, and median overall survival and progression-free survival were 20.2 months and 4.7 months, respectively, after starting G47 Δ , which sets it apart from other treatments [44]. According to pooled data from 16 studies of various chemotherapeutic drugs for the treatment of recurrent glioblastoma, the median overall survival is 5.0 months, and the median progression-free survival is 1.8 months [45]. Unfortunately, the oncolytic virus G47 Δ is not effective in all types of gliomas, which is associated with the high histochemical heterogeneity of the tumor. In this regard, the search for new variants of oncolytic viruses that improve the prognosis for glioma is a very urgent task in molecular oncology.

Newcastle disease virus (NDV) is an oncolytic virus that selectively replicates in tumor cells without affecting normal cells. NDV causes cancer cell death through mechanisms such as apoptosis, autophagy, and necroptosis, and can also stimulate an antitumor immune response by releasing cytokines and chemokines that attract immune cells to the tumor site. This feature makes NDV a promising candidate for oncolytic virotherapy of CNS tumors, including glioblastoma [46]. A limitation in the use of this virus for glioblastoma therapy is the absence of a mutation in the CDKN2A gene, which is responsible for the ability of tumor cells to synthesize type 1 interferon. To predict the effectiveness of NDV virotherapy for glioblastoma, tumor genotyping is used, which is an expensive procedure that is not always available to patients [47].

ZIKV is a mosquito-borne flavivirus belonging to the flavivirus genus, *Flaviviridae* family, which includes multiple important human pathogens such as dengue virus (DENV), West Nile virus (WNV), Japanese encephalitis virus (JEV), and hepatitis C virus (HCV). ZIKV has an 11-kb positive-stranded RNA genome with positive polarity that encodes three structural proteins and seven nonstructural proteins [45]. The Zika virus primarily affects neural stem cells and neural progenitor cells (NPCs), leading to cell cycle arrest, apoptosis, and differentiation sup-

pression, which has serious consequences for the brain [44]. Infection with the Zika virus in adults is usually asymptomatic or causes only mild symptoms, such as a slight fever and rash, which resolve on their own within about 7 days. Glial stem cells are the main cause of drug resistance and recurrence of malignant glioma [48]. The tropism of the Zika virus for glial stem cells makes it a very promising oncolytic vector that can destroy glial stem cells and prevent tumor recurrence, whereas other oncolytic vectors for the treatment of malignant glioma do not show a preference for glial stem cells [49]. However, the main problems with the clinical application of the Zika virus are safety and stability. It has been proven that a live attenuated vaccine candidate containing a 10-nucleotide deletion in the 3'-untranslated region ($\Delta 10$ 3'-UTR) of the ZIKV-FSS13025 strain, has good oncolytic activity and is safe for BALB/c nude mice in which human glial cells were grown [50]. Normal brain cells are almost unaffected in immunocompetent mice treated with the $\Delta 10$ 3'-UTR of the ZIKV-Dakar strain [51]. Although ZIKV demonstrated a good safety profile in treating mice with glioma, safety requires further consideration in clinical application.

rQNestin34.5v.2 is an oncolytic herpes simplex virus 1 (oHSV) that retains expression of the neurovirulent ICP34.5 gene under glioma-selective transcriptional regulation. ICP34.5 allows HSV1 to survive interferon and improves viral replication by dephosphorylation of the eIF-2 α translation factor. rQNestin34.5v.2 dephosphorylated eIF-2 α in human glioma cells, but not in human normal cells, resulting in significantly higher cytotoxicity and viral replication in the former compared to the latter [52]. Oncolytic herpes simplex virus type 1 (oHSV) has been one of the most widely studied OV: one type of oHSV has been FDA approved for the treatment of melanoma [53]. rQNestin34.5v.2 was cytotoxic to all glioma cells, reducing cell survival to less than 20 % of the control. On the other hand, no significant cytotoxicity was detected in normal human and mouse cells: more than 80 % of cells survived after 72 hours of incubation. rQNestin34.5v.2 replicates in much larger quantities and has a more cytotoxic effect on glioma cells compared to normal cells [52].

The measles virus, belonging to the *Paramyxoviridae* family, is a single-stranded RNA virus with negative polarity. The effectiveness of the measles virus against glioma stem cells has been demonstrated *in vivo* and *in vitro*. MV-CEA is derived from the Edmonston strain, an attenuated strain used to vaccinate humans against measles, and expresses carcinoembryonic antigen (CEA) to detect viral gene expression [54]. MV-CEA, which exhibits antitumor activity through the interaction of fusion proteins and hemagglutinin, which have a high affinity for overexpressed CD46 receptors on glioblastoma cells. This treatment option was tested in a single study published on ClinicalTrials.gov. According to the researchers,

the group of patients who received an injection of this virus into the tumor bed showed a slight increase in life expectancy [55].

Parvovirus is a single-stranded DNA virus belonging to the *Parvoviridae* family. H-1PV is a rat protoparvovirus that is non-pathogenic to humans and has a cytotoxic effect, causing DNA damage and cell cycle arrest [56]. In one Phase I/IIa study, no safety concerns were identified with intravenous or intratumoral administration of H-1PV to patients with recurrent glioblastoma followed by tumor resection and re-administration of the drug into the resection cavity. In addition, evidence of viral spread within the tumor and associated immune activation was obtained. One patient experienced progressive deterioration 2 days after treatment, and imaging results indicated hydrocephalus. Surgical intervention did not reveal increased intracranial pressure, and it was not possible to establish a clear etiology or direct link to the treatment. The patient did not regain consciousness after 6 months and died after being taken off life support [57].

DNX2401, an oncolytic adenovirus that selectively targets tumors, has shown promising results in Phase I clinical trials. Published data indicate that the median overall survival of patients with glioblastoma receiving DNX2401 was 9.5 months. It is important to note that 20 % of these patients lived for more than 3 years after treatment, indicating a positive and long-term effect in some patients. In addition, after treatment with DNX2401, signs of inflammation and necrosis were observed in the tumor area [58]. Histopathological analysis revealed infiltration of CD8⁺ T cells and T-bet⁺ cells. This indicates that DNX-2401 not only causes tumor regression through direct oncolysis, but also triggers an antitumor immune response [59].

Toca 511, another potential treatment, is a retrovirus carrying the cytosine deaminase gene. This virus can selectively replicate in tumor cells, producing cytosine deaminase. The cytidine deaminase enzyme, encoded by the Toca 511 gene, converts the prodrug 5-fluorocytosine (5-FC) into the active chemotherapeutic drug 5-fluorouracil (5-FU) [60]. This enzymatic process enables targeted chemotherapy within the tumor, minimizing the potential systemic toxicity associated with 5-FU. In an earlier study of glioblastoma patients receiving Toca 511 therapy, the median overall survival was 14.4 months. In addition, five cases of complete remission were observed [61].

PVSRiPO, or PVS-RIPO, is the name of a modified polio virus that has recently shown promise for treating cancer. PVS-RIPO consists of a genetically modified nonpathogenic version of the oral poliovirus Sabin type 1. The internal ribosome entry site (IRES) on the poliovirus was replaced with the IRES from human rhinovirus type 2 (HRV2), to avoid neurovirulence. Once administered, the virus enters and begins replicating within cells that express CD155/Necl5, which is an onco-fetal cell adhesion molecule that is common across solid tumors. PVS-RIPO has shown promising results in the treatment of recurrent glioblastoma: me-

dian overall survival was 24 months [62]. PVS-RIPO uses a dual approach to directly destroy cancer cells and simultaneously trigger an immune response in the patient. These two mechanisms of action are closely linked at both the mechanical and biological levels, as evidenced by the immunostimulatory process of ICD. ICD is a non-canonical form of cell death caused by viruses, which promotes an immune response against antigens present in dead cells. This process involves apoptosis accompanied by the release of adenosine triphosphate, the pro-inflammatory cytokine high-mobility group box 1, and calreticulin. These released molecules immediately attract dendritic cells, present antigens to cytotoxic T lymphocytes, and activate gamma-delta T cells, which leads to a stronger effect on tumor cells [63].

VV-GMCSF-Lact is a recombinant strain developed on the basis of the L-IVP strain of the vaccinia virus. The genome of this virus is represented by double-stranded DNA, which replicates exclusively in the cytoplasm, eliminating the risk of its integration into the human genome [64]. The mechanism of oncolytic action of the vaccinia virus has not been fully studied. In general, caspase-dependent apoptosis is a universal mechanism of cellular defense against viruses and other intracellular pathogens, including the vaccinia virus, which prevents the accumulation of the virus and its transmission to neighboring cells [65]. In addition, infection with the vaccinia virus also causes programmed necrosis [66]. The combination of these two mechanisms of cell death makes the vaccinia virus one of the main candidates for the development of oncolytic virotherapy agents based on it [67]. VV-GMCSF-Lact contains deletions of viral thymidine kinase and growth factor gene fragments, into which the genes for human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and the apoptosis-inducing protein lactapin have been inserted [68]. Human GM-CSF induces a local antitumor immune response by attracting granulocytes and macrophages, and stimulates dendritic cell differentiation [69]. Lactapin is a proteolytic fragment of human milk kappa-casein that has oncototoxic activity against tumor cells, causing their apoptosis via the mitochondrial pathway [70]. Currently, the VV-GMCSF-Lact virus has successfully completed Phase I clinical trials as a treatment for breast cancer, including triple-negative subtypes. In addition, *in vivo* experiments on various animal models have demonstrated the antitumor efficacy of this virus against human and animal glial tumors, both as monotherapy and in combination with temozolomide. It has been shown that the most effective treatment regimen for glioblastoma is VV-GMCSF-Lact virotherapy followed by temozolomide chemotherapy after 8 days [71, 72].

It has been shown that the simultaneous use of virotherapy and chemotherapy, probably due to the heterogeneity of glial tumors, has a less pronounced therapeutic effect. Indeed, after administration, the vaccinia virus promotes the activation of cytoplasmic

ATR kinase [73], which is one of the key enzymes in the induction of DNA repair [74]. Accordingly, the simultaneous administration of the oncolytic virus VV-GMCSF-Lact with temozolomide reduces the effectiveness of the latter by increasing the reparative functions of the cell with respect to methylated MTIC DNA, i.e., by enhancing the mechanisms of glioma cell resistance to this drug [74].

Since infection of multiple tumor cells with VV-GMCSF-Lact causes massive virus replication, the resulting tissue lysis triggers poorly controlled inflammation in the confined space of the skull. To reduce the side effects of virotherapy, it is most preferable to administer VV-GMCSF-Lact directly into the tumor bed after resection [75]. In this case, the virus will replicate in the remaining tumor cells, improving the results of surgical treatment.

Thus, therapy with oncolytic viruses is a promising tool in oncology, combining effectiveness and relative safety. At the same time, the development of new treatments and the modification of existing ones are complicated by the following factors: the low incidence of gliomas limits the size of patient groups that could participate in evaluating the effectiveness

of new treatments; chemotherapy or radiation therapy is always preceded by surgery, the purpose of which is to remove the tumor conglomerate. However, after surgery, many patients show rapid deterioration, which prevents them from continuing treatment in the first days after surgery, when therapy can have the maximum effect [76].

Conclusion

Current approaches to glioma treatment include surgery, chemotherapy, and radiation therapy. Oncolytic virotherapy is a promising new strategy that uses viruses to selectively destroy tumor cells and stimulate an antitumor immune response. Current research demonstrates the effectiveness of oncolytic therapy against various types of tumors, including those resistant to traditional treatments. Clinical studies show that virotherapy can be a safe treatment because viruses are often engineered to be selective for cancer cells like glioma, minimizing damage to healthy tissue, although questions remain about optimizing dosage and overcoming the immune response. Further studies are required to develop new personalized treatments for solid tumors.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffiotti R., Reifenberger G., Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 170–86. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z.
2. Schaff L.R., Mellinshoff I.K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA.* 2023; 329(7): 574–87. doi: 10.1001/jama.2023.0023.
3. Кальянко К., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Мерабишвили В.М., Вальков М.Ю. Рост заболеваемости глиобластомой на фоне уменьшения частоты опухолей головного мозга в 2000–2020 гг.: популяционное регистровое исследование. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2022; 86(5): 28–36. [Kalyango K., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Merabishvili V.M., Valkov M.YU. Increment of the incidence of glioblastoma following decrease in the incidence of brain tumors in 2000–2020: a population-based registry study. *N.N. Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2022; 86(5): 28–36. (in Russian)]. doi: 10.17116/neiro20228605128. EDN: GHQEXS.
4. Mousavi S.M., Shayanfar M., Rigi S., Mohammad-Shirazi M., Sharifi G., Esmailzadeh A. Adherence to plant-based dietary patterns in relation to glioma: a case-control study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 21819. doi: 10.1038/s41598-021-01212-7.
5. Khanmohammadi S., Mobarakabadi M., Mohebi F. The Economic Burden of Malignant Brain Tumors. *Adv Exp Med Biol.* 2023; 1394: 209–21. doi: 10.1007/978-3-031-14732-6_13.
6. Kotecha R.R., Mehta M.P. Optimizing the radiotherapy treatment planning process for glioblastoma. *Neurooncol Pract.* 2022; 9(5): 351–53. doi: 10.1093/nop/npac051.
7. Shoaif M.L., Desjardins A. Oncolytic Viral Therapy for Malignant Glioma and Their Application in Clinical Practice. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(6): 1818–31.
8. Liao Y., He Y., Yang Y., Li X., Huang F. Case report: narcolepsy type 2 due to temporal lobe glioma. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(28): e21002. doi: 10.1097/MD.00000000000021002.
9. Meredith D.M., Pisapia D.J. 2021 World Health Organization Classification of Brain Tumors. *Continuum (Minneapolis).* 2023; 29(6): 1638–61. doi: 10.1212/CON.0000000000001355.
10. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021; 23(12 Suppl 2): iii1–iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200.
11. Arita H., Matsushita Y., Machida R., Yamasaki K., Hata N., Ohno M., Yamaguchi S., Sasayama T., Tanaka S., Higuchi F., Iuchi T., Saito K., Kanamori M., Matsuda K.I., Miyake Y., Tamura K., Tamai S., Nakamura T., Uda T., Okita Y., Fukai J., Sakamoto D., Hattori Y., Pereira E.S., Hatae R., Ishi Y., Miyakita Y., Tanaka K., Takayanagi S., Otani R., Sakaida T., Kobayashi K., Saito R., Kurozumi K., Shofuda T., Nonaka M., Suzuki H., Shibuya M., Komori T., Sasaki H., Mizoguchi M., Kishima H., Nakada M., Sonoda Y., Tominaga T., Nagane M., Nishikawa R., Kanemura Y., Kuchiba A., Narita Y., Ichimura K. TERT promoter mutation confers favorable prognosis regardless of 1p/19q status in adult diffuse gliomas with IDH1/2 mutations. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8(1): 201. doi: 10.1186/s40478-020-01078-2.
12. Ghiaseddin A.P., Shin D., Melnick K., Tran D.D. Tumor Treating Fields in the Management of Patients with Malignant Gliomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21(9): 76. doi: 10.1007/s11864-020-00773-5.
13. Dhingra S., Koshy M., Korpics M. Limited survival benefit in patients diagnosed with glioblastoma post-2016: a SEER population based registry analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2025; 151(6): 179. doi: 10.1007/s00432-025-06171-4.
14. Ruff M.W., Uhm J. Anaplastic Glioma: Treatment Approaches in the Era of Molecular Diagnostics. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19(12): 61. doi: 10.1007/s11864-018-0579-0.
15. Tabrizi S., Shih H.A. The path forward for radiation therapy in the management of low-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2020; 22(6): 748–49. doi: 10.1093/neuonc/noaa085.
16. von Gall C. The effects of light and the circadian system on rhythmic brain function. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(5): 2778. doi: 10.3390/ijms23052778.
17. Gonzalez-Aponte M.F., Damato A.R., Trebucq L.L., Simon T., Cárdenas-García S.P., Cho K., Patti G.J., Golombek D.A., Chiesa J.J., Rubin J.B., Herzog E.D. Circadian regulation of MGMT expression and promoter methylation underlies daily rhythms in TMZ sensitivity in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2024; 166(3): 419–30. doi: 10.1007/s11060-023-04535-9.
18. Logan R.W., Xue X., Ketchesin K.D., Hoffman G., Roussos P., Tseng G., McClung C.A., Seney M.L. Sex Differences in Molecular Rhythms in the Human Cortex. *Biol Psychiatry.* 2022; 91(1): 152–62. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.03.005.
19. 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., Soffiotti 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.
20. Poon M.T.C., Bruce M., Simpson J.E., Hannan C.J., Brennan P.M. Temozolomide sensitivity of malignant glioma cell lines – a systematic review assessing consistencies between in vitro studies. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1240. doi: 10.1186/s12885-021-08972-5.
21. Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., Malinzak M., Friedman H.S., Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future

directions. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4): 299–312. doi: 10.3322/caac.21613.

22. Madan R., Goyal S. Temozolomide Induced Cutaneous Reaction. *Neurol India.* 2022; 70(1): 435–36. doi: 10.4103/0028-3886.338725.

23. Weller M., Le Rhun E., van den Bent M., Chang S.M., Cloughesy T.F., Goldbrunner R., Hong Y.K., Jalali R., Jenkinson M.D., Minniti G., Nagane M., Razis E., Roth P., Rudà R., Tatabai G., Wen P.Y., Short S.C., Preusser M. Diagnosis and management of complications from the treatment of primary central nervous system tumors in adults. *Neuro Oncol.* 2023; 25(7): 1200–24. doi: 10.1093/neuonc/noad038.

24. Weller M., Albert N.L., Galldiks N., Bink A., Preusser M., Sulman E.P., Treyer V., Wen P.Y., Tonn J.C., Le Rhun E. Targeted radionuclide therapy for gliomas: Emerging clinical trial landscape. *Neuro Oncol.* 2024; 26(s9): 208–14. doi: 10.1093/neuonc/noae125.

25. Song A., Bar-Ad V., Martinez N., Glass J., Andrews D.W., Judy K., Evans J.J., Farrell C.J., Werner-Wasik M., Chervoneva I., Ly M., Palmer J.D., Liu H., Shi W. Initial experience with scalp sparing radiation with concurrent temozolomide and tumor treatment fields (SPARE) for patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2020; 147(3): 653–61. doi: 10.1007/s11060-020-03466-z.

26. Chen R.J., Arora R.D., Menezes R.G. Vinca Alkaloid Toxicity. 2024. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. [Internet]. [cited 11.10.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557842/>.

27. Martino E., Casamassima G., Castiglione S., Cellupica E., Pantalone S., Papagni F., Rui M., Siciliano A.M., Collina S. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018; 28(17): 2816–26. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.06.044.

28. Blonski M., Obara T., Brzenczek C., Pouget C., Dillier C., Meyer M., Lavigne L., Forthoff N., Brousseau A., Gauchotte G., Baron M.H., Rech F., Mézières S., Gaudeau Y., Verger A., Vogin G., Anxionnat R., Moureaux J.M., Taillandier L. Initial PCV Chemotherapy Followed by Radiotherapy Is Associated With a Prolonged Response But Late Neurotoxicity in 20 Diffuse Low-Grade Glioma Patients. *Front Oncol.* 2022; 12: 827897. doi: 10.3389/fonc.2022.827897.

29. Tao G., Huang J., Moorthy B., Wang C., Hu M., Gao S., Ghose R. Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020; 16(11): 1109–24. doi: 10.1080/17425255.2020.1815705.

30. Ali K., Sial A.A., Baig M.T., Ansari S.H., Adil S.O., Shamsi T.S. Detection of the Incidence of Infections and Acute Biochemical Changes in Diffused Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) with and without Rituximab. *Curr Drug Saf.* 2018; 13(2): 102–106. doi: 10.2174/1574886313666180321114839.

31. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C., Horvath L.G., Goldstein D., Park S.B. Quantification of Small Fiber Neuropathy in Chemotherapy-Treated Patients. *J Pain.* 2020; 21(1-2): 44–58. doi: 10.1016/j.jpain.2019.06.011.

32. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K.A., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburgh J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(32): 4945–52. doi: 10.1200/JCO.22.02772.

33. Nayak L., Molinaro A.M., Peters K., Clarke J.L., Jordan J.T., de Groot J., Nghiemphu L., Kaley T., Colman H., McCluskey C., Gaffey S., Smith T.R., Cote D.J., Severgnini M., Yearley J.H., Zhao Q., Blumenstein W.M., Duda D.G., Muzikansky A., Jain R.K., Wen P.Y., Reardon D.A. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(4): 1048–57. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2500.

34. Lee Y., Lee E., Roh T.H., Kim S.H. Bevacizumab Alone Versus Bevacizumab Plus Irinotecan in Patients With Recurrent Glioblastoma: A Nationwide Population-Based Study. *J Korean Med Sci.* 2024; 39(34): e244. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e244.

35. van Solinge T.S., Nieland L., Chiocca E.A., Broekman M.L. Advances in local therapy for glioblastoma-taking the fight to the tumor. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18(4): 221–36. doi: 10.1038/s41582-022-00621-0.

36. Iuchi T., Inoue A., Hirose Y., Morioka M., Horiguchi K., Natsume A., Arakawa Y., Iwasaki K., Fujiki M., Kumabe T., Sakata Y. Long-term effectiveness of Gliadel implant for malignant glioma and prognostic factors for survival: 3-year results of a postmarketing surveillance in Japan. *Neurooncol Adv.* 2022; 4(1): vdab189. doi: 10.1093/oaajnl/vdab189.

37. Zhang J., Chen J., Lin K. Immunogenic cell death-based oncolytic virus therapy: A sharp sword of tumor immunotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2024; 981: 176913. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176913.

38. Terrivel M., Gromicho C., Matos A.M. Oncolytic viruses: what to expect from their use in cancer treatment. *Microbiol Immunol.* 2020; 64(7): 477–92. doi: 10.1111/1348-0421.12753.

39. Saha D., Rabkin S.D., Martuza R.L. Temozolomide antagonizes oncolytic immunovirotherapy in glioblastoma. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1): e000345. doi: 10.1136/jitc-2019-000345.

40. Mondal M., Guo J., He P., Zhou D. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16(10): 2389–402. doi: 10.1080/21645515.2020.1723363.

41. Мельникова Е.В., Рачинская О.А., Меркулов В.А. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 1: разработка и регистрация в КНР). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2021; 11(3): 148–59. [Melnikova E.V., Rachinskaya O.A., Merkulov V.A. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (Part I: development and authorisation of products in China). The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2021; 11(3): 148–59. (in Russian)]. doi: 10.30895/1991-2919-2021-11-148-159. EDN: HLUFAC.

42. Todo T., Ino Y., Ohtsu H., Shibahara J., Tanaka M. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 4119. doi: 10.1038/s41467-022-31262-y.

43. Kardani K., Sanchez Gil J., Rabkin S.D. Oncolytic herpes simplex viruses for the treatment of glioma and targeting glioblastoma stem-like cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1206111. doi: 10.3389/fcimb.2023.1206111.

44. Dang J.W., Tiwari S.K., Qin Y., Rana T.M. Genome-wide Integrative Analysis of Zika-Virus-Infected Neuronal Stem Cells Reveals Roles for MicroRNAs in Cell Cycle and Stemness. *Cell Rep.* 2019; 27(12): 3618–28.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.059.

45. Zhang S., Loy T., Ng T.S., Lim X.N., Chew S.V., Tan T.Y., Xu M., Kostyuchenko V.A., Tukijan F., Shi J., Fink K., Lok S.M. A Human Antibody Neutralizes Different Flaviviruses by Using Different Mechanisms. *Cell Rep.* 2020; 31(4): 107584. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107584.

46. Chiocca E.A., Nakashima H., Kasai K., Fernandez S.A., Oglesbee M. Preclinical Toxicology of rQNestin34.5v.2: An Oncolytic Herpes Virus with Transcriptional Regulation of the ICP34.5 Neurovirulence Gene. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020; 17: 871–93.

47. Larocca C.A., LeBoeuf N.R., Silk A.W., Kaufman H.L. An Update on the Role of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in the Treatment of Melanoma: Best Practices and Future Directions. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(6): 821–32. doi: 10.1007/s40257-020-00554-8.

48. Jackson C.M., Choi J., Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: Lessons from glioblastoma. *Nat Immunol* 2019; 20(9): 1100–109. doi: 10.1038/s41590-019-0433-y.

49. Zhou C., Chen Q., Chen Y., Qin C.F. Oncolytic Zika Virus: New Option for Glioblastoma Treatment. *DNA Cell Biol.* 2023; 42(6): 267–73.

50. Chen Q., Wu J., Ye Q., Ma F., Zhu Q., Wu Y., Shan C., Xie X., Li D., Zhan X., Li C., Li X.F., Qin X., Zhao T., Wu H., Shi P.Y., Man J., Qin C.F. Treatment of Human Glioblastoma with a Live Attenuated Zika Virus Vaccine Candidate. *mBio.* 2018; 9(5): e01683-18. doi: 10.1128/mBio.01683-18.

51. Nair S., Mazzocchi L., Jash A., Govero J., Bais S.S., Hu T., Fontes-Garfias C.R., Shan C., Okada H., Shrestha S., Rich J.N., Shi P.Y., Diamond M.S., Chheda M.G. Zika virus oncolytic activity requires CD8+ T cells and is boosted by immune checkpoint blockade. *JCI Insight.* 2021; 6(1): e144619. doi: 10.1172/jci.insight.144619.

52. Chiocca E.A., Nakashima H., Kasai K., Fernandez S.A., Oglesbee M. Preclinical Toxicology of rQNestin34.5v.2: An Oncolytic Herpes Virus with Transcriptional Regulation of the ICP34.5 Neurovirulence Gene. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020; 17: 871–93. doi: 10.1016/j.omtm.2020.03.028.

53. Fröhlich A., Niebel D., Fietz S., Egger E., Buchner A., Sirokay J., Landsberg J. Talimogene laherparepvec treatment to overcome loco-regional acquired resistance to immune checkpoint blockade in tumor stage IIIB-IV M1c melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2020; 69(5): 759–69. doi: 10.1007/s00262-020-02487-x.

54. Imidisetti A.V., Nwagwu C.D., Adamson D.C., Patel N.V., Carbonell A.M. Clinically Explored Virus-Based Therapies for the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma in Adults. *Biomedicines.* 2021; 9(2): 138. doi: 10.3390/biomedicines9020138.

55. Shoaf M.L., Desjardins A. Oncolytic Viral Therapy for Malignant Glioma and Their Application in Clinical Practice. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(6): 1818–31. doi: 10.1007/s13311-022-01256-1.

56. Rius-Rocabert S., Garcia-Romero N., Garcia A., Ayuso-Sacido A., Nistal-Villan E. Oncolytic Virotherapy in Glioma Tumors. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7604. doi: 10.3390/ijms21207604.

57. Bretscher C., Marchini A. H-1 Parvovirus as a Cancer-Killing Agent: Past, Present, and Future. *Viruses.* 2019; 11(6): 562. doi: 10.3390/v11060562.

58. Nassiri F., Patil V., Yefet L.S., Singh O., Liu J., Dang R.M.A., Yamaguchi T.N., Daras M., Cloughesy T.F., Colman H., Kumthekar P.U., Chen C.C., Aiken R., Groves M.D., Ong S.S., Ramakrishna R., Vogelbaum M.A., Khagi S., Kaley T., Melear J.M., Peereboom D.M., Rodriguez A., Yankelevich M., Nair S.G., Puduvalli V.K., Aldape K., Gao A., López-Janeiro A., de Andrea C.E., Alonso M.M., Boutros P., Robbins J., Mason W.P., Son-

- bend A.M., Stupp R., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Lang F.F., Zadeh G. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2023; 29(6): 1370–78. doi: 10.1038/s41591-023-02347-y.
59. Mauldin L.S., Jo J., Wages N.A., Yogendran L.V., Mahmutovic A., Young S.J., Lopes M.B., Slingluff C.L. Jr., Erickson L.D., Fadul C.E. Proliferating CD8+ T Cell Infiltrates Are Associated with Improved Survival in Glioblastoma. *Cells.* 2021; 10(12): 3378. doi: 10.3390/cells10123378.
60. Collins S.A., Shah A.H., Ostertag D., Kasahara N., Jolly D.J. Clinical development of retroviral replicating vector Toca 511 for gene therapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21(9): 1199–214. doi: 10.1080/14712598.2021.1902982.
61. Hogan D.J., Zhu J.J., Diago O.R., Gammon D., Haghighi A., Lu G., Das A., Gruber H.E., Jolly D.J., Ostertag D. Molecular Analyses Support the Safety and Activity of Retroviral Replicating Vector Toca 511 in Patients. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(19): 4680–93. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0619.
62. Desjardins A., Gromeier M., Herndon J.E. 2nd, Beaubier N., Bolognesi D.P., Friedman A.H., Friedman H.S., McSherry F., Muscat A.M., Nair S., Peters K.B., Randazzo D., Sampson J.H., Vlahovic G., Harrison W.T., McLendon R.E., Ashley D., Bigner D.D. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. *N Engl J Med.* 2018; 379(2): 150–61. doi: 10.1056/NEJMoa1716435.
63. Bhatt D.K., Daemen T. Molecular Circuits of Immune Sensing and Response to Oncolytic Virotherapy. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(9): 4691. doi: 10.3390/ijms25094691.
64. Schin A.M., Diesterbeck U.S., Moss B. Insights into the Organization of the Poxvirus Multicomponent Entry-Fusion Complex from Proximity Analyses in Living Infected Cells. *J Virol.* 2021; 95(16): e0085221. doi: 10.1128/JVI.00852-21.
65. Bidgood S.R. Continued poxvirus research: From foe to friend. *PLoS Biol.* 2019; 17(1): e3000124. doi: 10.1371/journal.pbio.3000124.
66. Shi Z., Liu B., Huang C., Xie W., Cen Y., Chen L., Liang M. An oncolytic vaccinia virus armed with anti-human-PD-1 antibody and anti-human-4-1BB antibody double genes for cancer-targeted therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 559: 176–82. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.078.
67. Guo Z.S., Lu B., Guo Z., Giehl E., Feist M., Dai E., Liu W., Storck W.J., He Y., Liu Z., Bartlett D.L. Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 6. doi: 10.1186/s40425-018-0495-7.
68. Vasileva N., Ageenko A., Byvakina A., Sen'kova A., Kochneva G., Mishinov S., Richter V., Kuligina E. The Recombinant Oncolytic Virus VV-GMCSF-Lact and Chemotherapy Drugs against Human Glioma. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(8): 4244. doi: 10.3390/ijms25084244.
69. Yadav S., Priya A., Borade D.R., Agrawal-Rajput R. Macrophage subsets and their role: co-relation with colony-stimulating factor-1 receptor and clinical relevance. *Immunol Res.* 2023; 71(2): 130–52. doi: 10.1007/s12026-022-09330-8.
70. Troitskaya O., Varlamov M., Nushtaeva A., Richter V., Koval O. Recombinant Lactapin Induces Immunogenic Cell Death and Creates an Antitumor Vaccination Effect in Vivo with Enhancement by an IDO Inhibitor. *Molecules.* 2020; 25(12): 2804. doi: 10.3390/molecules25122804.
71. Vasileva N., Ageenko A., Dmitrieva M., Nushaeva A., Mishinov S., Kochneva G., Richter V., Kuligina E. Double Recombinant Vaccinia Virus: A Candidate Drug against Human Glioblastoma. *Life (Basel).* 2021; 11(10): 1084. doi: 10.3390/life11101084.
72. Ageenko A., Vasileva N., Yusubalieva G., Sen'kova A., Romashchenko A., Gubskiy I., Zabolzaev F., Zayvalov E., Dymova M., Richter V., Kuligina E. Efficacy of Oncolytic Virus VV-GMCSF-Lact Against Immunocompetent Glioma. *Cells.* 2025; 14(20): 1619. doi: 10.3390/cells14201619.
73. Edwards T.G., Bloom D.C., Fisher C. The ATM and Rad3-Related (ATR) Protein Kinase Pathway Is Activated by Herpes Simplex Virus 1 and Required for Efficient Viral Replication. *J Virol.* 2018; 92(6): e01884–17. doi: 10.1128/JVI.01884-17.
74. Sharma R., Mishra A., Bhardwaj M., Singh G., Indira Harahap L.V., Vanjani S., Pan C.H., Nepali K. Medicinal chemistry breakthroughs on ATM, ATR, and DNA-PK inhibitors as prospective cancer therapeutics. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2025; 40(1): 2489720. doi: 10.1080/14756366.2025.2489720.
75. Дымова М.А., Шнайдер Т.А., Четчикина С.А., Петров Г.О., Мальшьева Д.О., Дроков Д.В., Агеенко А.Б., Васильева Н.С., Рухтер В.А., Кулигина Е.В. Цитотоксическое действие онколитического вируса VV-GMCSF-Lact в отношении 3D-культур клеток глиобластомы человека U-87MG. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8(6): 162–69. [Dymova M.A., Schneider T.A., Chechetkina S.A., Petrov G.O., Malysheva D.O., Drovkov D.V., Ageenko A.B., Vasilyeva N.S., Richter V.A., Kuligina E.V. Cytotoxic effect of the oncolytic virus VV-GMCSF-Lact on 3D cultures of human glioblastoma cells U-87 MG. *Acta Biomed Sci.* 2023; 8(6): 162–69. (in Russian)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.15. EDN: JCNLNS.
76. Jia J.L., Alshamsan B., Ng T.L. Temozolomide Chronotherapy in Glioma: A Systematic Review. *Curr Oncol.* 2023; 30(2): 1893–902. doi: 10.3390/currenol30020147.

Поступила/Received 27.09.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 25.11.2025

Принята к публикации/Accepted 08.12.2025

ABOUT THE AUTHORS

Denis S. Vengler, Laboratory Assistant, Research Department of Oncology and Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 6th-year student, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0007-1695-4756.

Elena V. Kuligina, PhD, Senior Researcher, Biotechnology Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-5565-2013. Author ID (Scopus): 6701589980. ORCID: 0000-0003-3145-1878.

Natalia S. Vasileva, Researcher, Laboratory of Genome Editing, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0392-794X.

Vladimir A. Richter, DSc, Head of the Biotechnology Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-9750-2013. Author ID (Scopus): 7004405816. ORCID: 0000-0001-5849-5892.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Svetlana N. Tamkovich, PhD, Associate Professor, Head of the Research Department of Oncology and Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University; Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-9790-2013. Author ID (Scopus): 7801643574. ORCID: 0000-0001-7774-943X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Denis S. Vengler: drafting of the manuscript.

Elena V. Kuligina: editing of the manuscript, critical review with valuable intellectual content.

Natalia S. Vasileva: preparing a list of references.

Vladimir A. Richter: critical review with valuable intellectual content.

Alena L. Chernyshova: editing the manuscript, critical review with valuable intellectual content.

Svetlana N. Tamkovich: development of the article concept, review of publications on the topic of the article, critical review with valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including proper investigation and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Funding

The study was supported by the grant No. 24-14-00390 from the Russian Science Foundation (<https://rscf.ru/en/project/24-14-00390/>).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Венглер Денис Сергеевич, лаборант, научно-исследовательский отдел онкологии и радиотерапии, Институт онкологии и нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России; студент 6-го курса, Институт медицины и медицинских технологий, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0007-1695-4756.

Кулигина Елена Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2625-8857. Researcher ID (WOS): G-5565-2013. Author ID (Scopus): 6701589980. ORCID: 0000-0003-3145-1878.

Васильева Наталья Сергеевна, научный сотрудник лаборатории геномного редактирования, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-0392-794X.

Рихтер Владимир Александрович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7182-1120. Researcher ID (WOS): G-9750-2013. Author ID (Scopus): 700440581. ORCID: 0000-0001-5849-5892.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Институт онкологии и нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России; профессор кафедры онкологии, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Тамкович Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, доцент, заведующая научно-исследовательским отделом онкологии и радиотерапии, Институт онкологии и нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России; доцент кафедры клинической биохимии, Институт медицины и медицинских технологий, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; старший научный сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6462-3700. Researcher ID (WOS): G-9790-2013. Author ID (Scopus): 7801643574. ORCID: 0000-0001-7774-943X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Венглер Денис Сергеевич: подготовка статьи.

Кулигина Елена Владимировна: редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Васильева Наталья Сергеевна: подготовка списка литературы.

Рихтер Владимир Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чернышова Алена Леонидовна: редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тамкович Светлана Николаевна: разработка концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили окончательную версию статьи перед публикацией и согласились взять на себя ответственность за все аспекты работы, включая надлежащее расследование и разрешение вопросов, связанных с точностью и целостностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-14-00390 (<https://rscf.ru/en/project/24-14-00390/>).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зуев А.С., Бокова У.А., Васильев С.А. Технологии высокопроизводительного анализа метилирования ДНК: от генома к панелям генов. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 149–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-149-159

For citation: Zuev A.S., Bokova U.A., Vasilyev S.A. High-throughput DNA methylation analysis technologies: from genome to gene panels. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 149–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-149-159

ТЕХНОЛОГИИ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК: ОТ ГЕНОМА К ПАНЕЛЯМ ГЕНОВ

А.С. Зуев¹, У.А. Бокова², С.А. Васильев¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, Наб. реки Ушайки, 10

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

Аннотация

Актуальность. Метилирование ДНК регулирует множество биологических процессов, опосредуя нормальное развитие организма. Нарушения в паттернах метилирования ассоциированы с многочисленными патологическими состояниями, в особенности с наследственными и онкологическими заболеваниями. Важность данных аномалий подчеркивается их активным использованием в качестве клинически значимых биомаркеров для стратификации пациентов, мониторинга течения болезни, ранней диагностики и прогноза ответа на терапию. Выявление специфических паттернов метилирования возможно с помощью таргетных высокопроизводительных методов, обеспечивающих фокус на ключевых регионах интереса. **Цель исследования** – анализ и обобщение литературных данных, описывающих применение технологий высокопроизводительного анализа метилирования ДНК, в том числе технологий, основанных на целевых (таргетных) подходах. **Материал и методы.** Проведен систематический анализ литературных данных по базам данных PubMed, Web of Science, Scopus, посвященных особенностям проведения высокопроизводительного анализа метилирования ДНК при онкологических и некоторых генетически обусловленных патологиях. Проанализировано 113 источников, охватывающих период с 2000 по июнь 2025 г., 32 из которых использованы для написания обзора. **Результаты.** Обобщены сведения о существующих технологиях высокопроизводительного анализа метилома, методах конверсии ДНК, их преимуществах и ограничениях. Рассмотрены существующие методы таргетного обогащения, их сильные и слабые стороны, а также возможности применения в научной и диагностической практике. **Заключение.** Определение статуса метилирования ДНК перестало быть инструментом фундаментальных исследований, став одной из важных областей трансляционной медицины, особенно в онкологии. Современные методы анализа метилома позволяют выявлять эпигенетические маркеры для диагностики и прогноза заболеваний, выбирать оптимальную терапию, проводить поиск молекулярных мишеней для таргетных препаратов. Целевое обогащение ДНК позволяет повысить точность и чувствительность, снижая при этом стоимость анализа, а применение некоторых подходов способствует приложению таргетного анализа к сложным образцам. В совокупности с гибкостью выбора регионов интереса такие качества обуславливают применение целевых подходов не только в научно-исследовательской, но и в практической деятельности.

Ключевые слова: метилирование ДНК, эпигенетика, секвенирование, диагностика.

HIGH-THROUGHPUT DNA METHYLATION ANALYSIS TECHNOLOGIES: FROM GENOME TO GENE PANELS

A.S. Zuev¹, U.A. Bokova², S.A. Vasilyev¹

¹Medical Genetics Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

10, Ushaika River Embankment, Tomsk, 634009, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Background. DNA methylation regulates numerous biological processes, mediating normal development. Alterations in methylation patterns are associated with multiple pathological conditions like hereditary diseases and cancer, making them valuable clinical biomarkers for patient stratification, disease monitoring, early diagnosis, and prediction of response to therapy. Highly targeted, high-throughput methodologies focusing on critical genomic loci enable precise identification of distinct methylation signatures. **The aim of the study** was to analyze and summarize literature data describing the use of high-throughput DNA methylation analysis technologies, including those based on targeted approaches. **Material and Methods.** A systematic analysis of literature data was conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, focusing on the characteristics of high-throughput DNA methylation analysis used in cancer and some genetic diseases. A total of 113 sources were analyzed, chronologically covering the period from 2000 to June 2025, 32 of which were used to write the review. **Results.** The existing technologies for high-throughput methylome analysis, DNA conversion methods, and their advantages and limitations were summarized. In addition, the current targeted enrichment methods, their strengths and weaknesses, and potential applications in scientific and diagnostic practice were discussed. **Conclusion.** DNA methylation analysis has evolved from a basic research tool into a cornerstone of translational medicine, particularly in oncology. Modern methylome analysis techniques facilitate the discovery of epigenetic markers critical for diagnosing diseases, assessing prognosis, guiding therapy selection, and identifying molecular targets for targeted drugs. Targeted DNA enrichment increases analytical precision and sensitivity while reducing costs. Furthermore, specialized strategies permit targeted analysis even with challenging samples. Combined with the flexibility to focus on specific genomic regions, these advantages make targeted approaches viable not only in academic research but also in routine clinical diagnostics.

Key words: DNA methylation, epigenetics, sequencing, diagnostics.

Введение

Метилирование ДНК – эпигенетический механизм, играющий ключевую роль в регуляции экспрессии генов, поддержании стабильности генома, клеточной репликации и дифференцировке. Наиболее изученной модификацией ДНК у человека является метилирование цитозина в составе CpG-динуклеотидов в C5 позиции цитозинового кольца с образованием 5-метилцитозина (5mC). Присоединение метильной группы (-CH₃) к цитозину происходит при помощи ДНК-метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3a и DNMT3b), что приводит к изменению структуры хроматина и, как следствие, к подавлению или активации транскрипции генов. Производное 5mC – 5-гидроксиметилцитозин (5hmC) – образуется при окислении метильной группы и добавлении к ней гидроксильной группы и также считается как самостоятельным эпигенетическим маркером, ассоциированным с активной транскрипцией и регуляцией альтернативного сплайсинга, так и промежуточной стадией активного деметилирования. Эти модифицированные основания являются наиболее распространенными

эпигенетическими маркерами, обеспечивающими контроль над матричными процессами, онтогенезом, инактивацией X-хромосомы, геномным импринтингом и подавлением транспозонов, а их нарушения ассоциированы с широким спектром патологий, включая онкологические и нейродегенеративные заболевания, болезни импринтинга и другие [1].

Эпигенетические нарушения, в частности аномалии метилирования ДНК, играют критическую роль в патогенезе ряда заболеваний. При онкологических заболеваниях дисбаланс метилирования проявляется в двух основных формах. С одной стороны, наблюдается гиперметилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолевого роста, что приводит к их ингибированию. К числу таких генов относятся регуляторы клеточного цикла (*RB1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *TP53*, *BRCA1*) [2, 3], основной компонент апоптосомы *APAF1* [4], а также ген *MLH1*, ответственный за репарацию неспаренных оснований ДНК [5]. С другой стороны, глобальное гипометилирование генома способствует онкогенезу за счет реактивации

онкогенов и мобильных генетических элементов, а также индукции хромосомной нестабильности [6, 7]. При нейродегенеративных патологиях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, аномалии метилирования выявлены в генах таубелка (*MAPT*), α -синуклеина (*SNCA*), пресенилина (*PSEN1*) и других ключевых белков, что указывает на глубокую эпигенетическую составляющую в механизмах развития этих заболеваний [8–10]. Отдельную категорию составляют болезни импринтинга, этиология которых напрямую обусловлена аллель-специфичными нарушениями метилирования в локусах центров импринтинга. Данные нарушения, затрагивающие отцовский или материнский аллель, вызывают дисбаланс в экспрессии импринтированных генов, что, в свою очередь, клинически манифестирует в виде специфических наследственных синдромов [11].

Установленная функциональная связь между развитием патологических состояний и aberrантным метилированием ДНК определяет его значимость в качестве высокоспецифичного диагностического маркера. Его использование позволяет проводить верификацию диагноза в сложных случаях. Всестороннее изучение роли эпигенетических механизмов является необходимым условием для углубления понимания молекулярных основ заболеваний и в долгосрочной перспективе служит фундаментом для разработки инновационных методов терапии, направленных на коррекцию эпигенома. Важную роль в этом процессе играют технологии таргетного анализа, обеспечивающие целенаправленное исследование профиля метилирования. Универсальность данных методов обуславливает их широкое применение как в области фундаментальных научных исследований, так и в практической клинической диагностике.

Целью исследования являются систематизация и анализ современных методов таргетного обогащения, предназначенных для анализа метилирования ДНК, с оценкой их потенциала и ограничений.

Методы высокопроизводительного анализа метилирования ДНК

В настоящее время разработан широкий спектр методов, позволяющих исследовать метилом как глобально на уровне всего генома, так и таргетно на уровне конкретного локуса с однонуклеотидным разрешением. Современные, наиболее часто применяемые генетические подходы включают полногеномное бисульфитное секвенирование (Whole Genome Bisulfite Sequencing, WGBS), бисульфитное секвенирование ограниченного набора локусов (Reduced representation bisulfite sequencing, RRBS), селективные генетические панели и метилочипы, каждый из которых обладает уникальными преимуществами и ограничениями.

WGBS – высокопроизводительный метод, обеспечивающий наиболее полный анализ паттернов метилирования с однонуклеотидным разрешением по всему геному. Основанный на бисульфитной конверсии ДНК с дальнейшим массовым параллельным секвенированием и биоинформатической обработкой, WGBS позволяет проанализировать метилирование в CpG и не-CpG сайтах. WGBS является наиболее полным и точным методом анализа метилирования ДНК, позволяющим получать детальные эпигенетические данные для фундаментальных исследований [12] и клинической практики, например для разработки высокоспецифичных и чувствительных биомаркеров для ранней диагностики и типирования опухолей [13]. Однако большой объем получаемых данных при WGBS приводит к высокой стоимости и сложности биоинформатической обработки.

Главным путем снижения стоимости анализа является уменьшение количества анализируемых CpG-сайтов в геноме путем обогащения отдельных регионов генома в анализируемом образце ДНК. Одним из подходов к такому обогащению является метод RRBS. Основанное на тех же принципах, что и полногеномное секвенирование, RRBS имеет этап энзиматической фрагментации, ограничивающий анализируемые регионы генома CpG-богатыми сайтами. Высокое покрытие таких регионов в совокупности с охватом до 80 % промоторов и регуляторных элементов (от 2 до 7 млн CpG-сайтов) снижает также вычислительные затраты, что особенно актуально для больших популяционных исследований [14].

Другим способом анализа только части CpG-сайтов в геноме является метод, использующий микрочипы от компании Illumina. Изначально создаваемые для онкологических задач микрочипы позволяли одновременно анализировать большое количество CpG-сайтов, что было реализовано в создании метилочипа «GoldenGate Methylation Cancer Panel I», включавшего 1505 CpG-сайт 807 генов, преимущественно известных супрессоров и онкогенов. Последней версией метилочипов является Infinium MethylationEPIC (850K), позволяющая проанализировать около 850 000 CpG-сайтов, покрывая при этом около 99 % генных промоторов. Технология микрочипов является наиболее проверенным методом исследования метилирования ДНК, что делает ее стандартом для сравнения новых технологий. Главным ограничением данного метода является доступность микрочипов преимущественно для человека и невозможность анализа других видов. Кроме того, микрочипы имеют ограничения в анализе повторяющихся элементов и редких аллелей.

Более таргетными и гибкими высокопроизводительными инструментами являются целевые панели, которые, используя гибридизационный захват и бисульфитное секвенирование регионов, могут обеспечивать более высокие целевые по-

из пары гомологичных хромосом [15]. Получение данных фазирования может дополнить понимание функций аллель-специфических эпигенетических модификаций при различных патологических состояниях. Возможным ограничением метода является зависимость эффективности и специфичности окисления белками ТЕТ от доступности региона хроматина, а также суммарный анализ различных модификаций цитозина.

Сходным методом детекции модификаций цитозина является ферментативное метилсеквенирование (*enzymatic methyl-seq*, *EM-seq*). Данный метод основан на действии трех ферментов: Tet-метилцитозиндиоксигеназы 2 (TET2), катализирующей окисление 5mC до 5hmC, затем 5fC и, наконец, 5caC, бета-глюкозилтрансферазы фага T4 (T4-BGT), катализирующей глюкозилирование как образованного TET2, так и геномного 5hmC до 5-β-глюкозилоксиметилцитозина (5gmC) и каталитической субъединицы 3A редактирования мРНК аполипопротеина В (АРОВЕС3А), дезаминирующей цитозины, но не модифицированные формы 5mC или 5hmC [16] (рис. 1). Такой подход, как и при IgTAPS, способствует сохранению длинных фрагментов ДНК, имея лучшие показатели качества библиотек в сравнении с бисульфитным секвенированием. Сохранение таких преимуществ при использовании малых количеств ДНК позволяет использовать подход ферментативного метилирования как в исследовательских, так и в диагностических целях при анализе единичных клеток или внеклеточной ДНК для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы [17].

Наконец, развитие методов нанопорового секвенирования отдельных молекул сделало возможной прямую детекцию метилирования ДНК без предварительной бисульфитной или ферментативной модификации цитозина. При нанопоровом секвенировании нативная ДНК проходит через белковый канал (нанопору), где каждое азотистое основание создает уникальный сигнал. Различия сигнатур сигнала для различных модификаций нуклеотидов позволяют при анализе отличать 5mC, 5hmC и другие эпигенетические модификации. При этом нанопоровое секвенирование позволяет избежать процессов модификации ДНК и ПЦР-амплификации, что нивелирует появление артефактов этих этапов при анализе данных. Длина прочтений до нескольких десятков тысяч оснований позволяет получить информацию об аллель-специфичном метилировании ДНК, давая возможность обнаружения новых импринтированных регионов и регуляторных элементов, в том числе в контексте межклеточной и межтканевой гетерогенности.

Анализ метилома единичных клеток

Анализ метилома единичных клеток является перспективным направлением эпигенетики,

обусловленным как фундаментальными биологическими вопросами, такими как гетерогенность, развитие и дифференцировка клеток, так и практическим приложением в медицине. Для построения геномных карт метилирования ДНК с разрешением на уровне отдельных нуклеотидов в единичных клетках используется метод *single-cell Bisulfite Sequencing* (scBS-seq) [18]. Основанный на бисульфитной конверсии ДНК и постбисульфитном присоединении адаптеров (*post-bisulfite adaptor tagging*, PBAT), такой подход позволяет ограничить потерю информативных последовательностей, которая обычно происходит при обработке бисульфитом библиотек с адаптерами. Дальнейшая преамплификация с вырожденными гексапраймерами позволяет усилить сигнал при малом количестве ДНК, давая возможность проводить анализ на отдельных клетках. Такой подход хоть и обеспечивает высокие показатели глубины секвенирования и покрытия CpG-сайтов при относительно малом количестве исследуемой ДНК, но не позволяет избежать артефактов бисульфитной конверсии и ПЦР, таких как укорочение фрагментов и смещение преимущественно в сторону GC-богатых регионов вследствие амплификации с вырожденными праймерами, а также не позволяет различить 5mC и 5hmC при последующей биоинформатической обработке.

Еще один подход анализа единичных клеток представлен технологией одноядерного метилома секвенирования (*snmC-seq3*). Этот метод высокопроизводительного анализа метилома объединяет выделение и сортировку ядер, бисульфитную конверсию ДНК, высокоэффективное мультиплексное ПЦР-обогащение и секвенирование с помощью коротких прочтений. Особенностью метода стала минимизация технических артефактов, позволившая увеличить покрытие и глубину секвенирования CpG и снизить шумы конверсии в сравнении с предыдущими итерациями метода, а интеграция *snmC-seq3* с транскриптомными данными и анализом конформации хроматина позволяет отнести метод в область пространственной геномики [19]. Позволяя изучать эпигенетическое разнообразие с относительно высоким разрешением, применение *snmC-seq3* кажется особенно ценным в нейробиологии и онкологии, где клеточная гетерогенность определяет патогенез болезней.

Одновременное профилирование транскриптома, метилома ДНК и доступности хроматина в одной клетке было показано ранее с помощью метода *scNMT-seq* (секвенирование нуклеосом отдельных клеток, метилирование и транскрипция) [20]. Получая данные об экспрессии генов, метилировании ДНК и распределении GrC-меток во внуклеосомных участках ДНК, *scNMT-seq* позволяет напрямую выявлять зависимость между метилированием ДНК, доступностью хроматина

и экспрессией генов в отдельных клетках. Несмотря на 50 % потерю покрытия CpG вследствие фильтрации сайтов G-C-G и C-C-G, техническую сложность протокола и требования глубокого секвенирования (в среднем 16 млн прочтений на клетку для BS-seq и 2 млн прочтений для RNA-seq), scNMT-seq показал высокое разрешение и покрытие по доступности хроматина (~85 % тел генов и ~75 % промоторов) и метилому (более 1 млн CpG-сайтов, охватывающих ключевые регуляторные последовательности, после фильтрации артефактных позиций), позволяя по данным о доступности CpC-сайтов реконструировать позиции нуклеосом с шагом ~200 п.н. [20].

Применение методов интегративного анализа эпигенетики и транскриптомики предоставляет беспрецедентные возможности для изучения регуляции генов, дифференцировки и гетерогенности клеточных популяций. Совмещая в себе различные типы данных, такие методы способны раскрывать причинно-следственные связи между уровнями реализации генетической информации, что недоступно при раздельном анализе.

Таким образом, возможности анализа метилирования ДНК предоставлены широким спектром современных методов, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения (табл. 1). Развитие отдельных этапов позволяет преодолевать некоторые недостатки методов, что способствует их применению для более глубокого анализа эпигенома. Примерами таких достижений может быть уже описанная технология постбисульфитного мечения адаптерами, снижающая потери участков ДНК и увеличивающая длину вставки и скорость картирования прочтений [21], или технологии энзиматической конверсии, способствующие более полному преобразованию модифицированных оснований и сохраняющие длинные фрагменты ДНК. Отдельно стоит отметить развитие нанопорового секвенирования, точность которого изначально составляла около 70–80 %, но с совершенствованием технологий достигла уровня методов массового параллельного секвенирования [22], обладая преимуществом в сборке геномов и фазировании генотипов. Несмотря на значительные преимущества, ключевым ограничением всех методов анализа геномного профиля метилирования является их высокая стоимость. В связи с этим для глубокого анализа конкретных геномных регионов необходимо таргетное обогащение.

Методы таргетного обогащения

Методы таргетного обогащения предназначены для анализа специфических участков ДНК, в том числе регионов, подвергающихся метилированию, и сочетают в себе высокую точность с экономической эффективностью, что делает их идеально подходящими для прикладных исследований и клинической диагностики. Наиболее часто применяе-

мые технологии таргетного обогащения включают гибридационное или ПЦР-обогащение [23].

При гибридационном обогащении используются одноцепочечные олигонуклеотидные зонды для таргетного захвата специфических участков ДНК. Гибридизация может происходить с зондами, иммобилизованными на твердой поверхности (например, на магнитных частицах или чипе), или при взаимодействии последовательностей нуклеиновых кислот и зондов в растворе. Данный тип обогащения зависит от параметров длительности гибридизации, размеров зондов, GC-состава, но возможность одновременного анализа сотен регионов в одном запуске позволяет использовать гибридационное обогащение в масштабных поисковых исследованиях генома [23, 24].

Обогащение с помощью амплификации происходит с использованием олигонуклеотидов, ограничивающих регионы интереса и позволяющихкратно увеличить их копийность с помощью ПЦР. Такой метод лучше подходит при работе с малым количеством ДНК и при низком качестве исходной матрицы. Преимущества ПЦР-обогащения (быстрота постановки реакции, гибкость выбора регионов для анализа и экономическая эффективность) позволяют применять метод при многих типах диагностических (например, для исследования на мутации в генах *BRCAl/2*) и исследовательских задач (подтверждение результатов полногеномных подходов). Разработка мультиплексной панели ПЦР-обогащения требует одновременной работы от десятков до сотен различных праймеров, условия для которых оптимизируются усреднением, что приводит к ограничению отбора возможного количества регионов интереса для определенной панели. Ограниченное количество регионов тем не менее может применяться в диагностических «скрининговых» целях, где одной из основных задач является быстрый целевой поиск причины патологии. Применение такого метода уже нашло отражение в диагностической панели для расстройств аутистического спектра (панель Яско), выявляющей нарушения в генах, вовлеченных в регуляцию метилирования ДНК [23, 25].

Одним из достижений методов ПЦР-обогащения может считаться амплификация с уникальными молекулярными индексами (unique molecular identifiers, UMIs). Технология UMIs устраняет ошибки ПЦР путем маркировки до амплификации каждой молекулы нуклеиновой кислоты уникальными последовательностями. Такая маркировка помогает отличить варианты аллели, присутствующие в исходном образце, от ошибок, допущенных при подготовке библиотеки, обогащении или секвенировании. UMIs позволяют контролировать смещения амплификации и появление дубликатов, связанные с подготовкой образцов методом ПЦР, а также количественно определить абсолютное число молекул без необходимости детектировать

Таблица 1/ Table 1

Технологии высокопроизводительного анализа метилирования ДНК
Technologies for high-throughput DNA methylation analysis

Методы/ Methods	Ключевой принцип/ Key principle	Покрытие CpG-сайтов/ CpG site coverage	Применение метода/ Application of the method	Преимущества/ Advantages	Ограничения/ Limitations
Полногеномное бисульфитное секвенирование/ Whole genome bisulfite sequencing (WGBS)	Бисульфитная конверсия ДНК + секвенирование коротких или длинных прочтений/ Bisulfite conversion of DNA + short or long read sequencing	Все CpG-сайты (~28 млн)/ All CpG sites (~28 million)	Фундаментальные, поисковые исследования/ Fundamental, exploratory research	Золотой стандарт; точные полногеномные данные, возможность фазирования прочтений/ Gold standard; accurate whole-genome data, read phasing capability	Артефакты бисульфитной конверсии ДНК, высокая стоимость анализа, сложность биоинформатической обработки данных/ Artifacts of DNA bisulfite conversion, high cost of analysis, complexity of bioinformatic data processing
Бисульфитное секвенирование ограниченного набора локусов/ Reduced representation bisulfite sequencing (RRBS)	Рестрикция + бисульфитная конверсия ДНК + секвенирование коротких прочтений/ Restriction + bisulfite conversion of DNA + short-read sequencing	В среднем 4 млн/ On average 4 million	Фундаментальные, поисковые исследования/ Fundamental, exploratory research	Фокус на функциональных CpG-богатых областях, экономическая эффективность/ Focus on functional CpG-rich regions, cost-effectiveness	Смещение в сторону участков ферментативной фрагментации, артефакты бисульфитной конверсии; неполное покрытие генома/ Bias towards sites of enzymatic fragmentation, bisulfite conversion artifacts; incomplete genome coverage
Метилочипы/ Methyl chips (Infinium MethylationEPIC (850K), Illumina)	Бисульфитная конверсия ДНК + гибридизация образцов/ Bisulfite conversion of DNA + hybridization of samples	850 тыс/ 850 thousand	Диагностические, поисковые исследования/ Diagnostic and exploratory studies	Золотой стандарт для сравнения новых технологий, готовые диагностические решения, экономическая эффективность, более простой биоинформатический анализ/ Gold standard for comparing new technologies, ready-made diagnostic solutions, cost-effectiveness, simpler bioinformatics analysis	Ограничения в анализе повторяющихся элементов и редких аллелей, артефакты бисульфитной конверсии, ограниченное количество CpG-сайтов/ Limitations in the analysis of repetitive elements and rare alleles, bisulfite conversion artifacts, limited number of CpG sites
Целевые эпигенетические панели/ Targeted epigenetic panels	Бисульфитная конверсия ДНК + гибридационное или ПЦР-обогащение + секвенирование коротких прочтений/ Bisulfite conversion of DNA + hybridization or PCR enrichment + short-read sequencing	Зависит от размерности панели/ Depends on the panel size	Диагностические исследования/ Diagnostic tests	Кастомизация под различные нужды, экономическая эффективность для больших выборок, более простой биоинформатический анализ, глубокое покрытие регионов интереса/ Customization for various needs, cost-effectiveness for large samples, simpler bioinformatics analysis, deep coverage of regions of interest	Артефакты бисульфитной конверсии и обогащения/ Artifacts of bisulfite conversion and enrichment
Нанопоровое секвенирование/ Nanopore sequencing	Детектирование разности потенциалов при прохождении через нанопору нативной ДНК/ Detection of potential difference when native DNA passes through a nanopore	Все CpG-сайты/ All CpG sites	Фундаментальные, поисковые исследования/ Fundamental, exploratory research	Минимальное влияние артефактных искажений, максимальный охват генома, длинные считывания для фазирования, кратчайшие сроки выполнения/ Minimal artifactual distortion, maximum genome coverage, long reads for phasing, shortest turnaround times	Более высокий уровень ошибок, сложность биоинформатической обработки данных, высокая стоимость анализа/ Higher error rates, complexity of bioinformatic data processing, high cost of analysis

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

каждую отдельную молекулу или определять количество ее копий. Применение UMIs было показано при обнаружении гиперметилированных CpG-островков в циркулирующей внеклеточной ДНК пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [26]. Такой подход обеспечил не только минимизацию технических шумов ПЦР, но и повысил точность количественного анализа метилирования и чувствительность определения малого количества ДНК, необходимых для диагностики ранних стадий гепатоцеллюлярной карциномы по циркулирующей внеклеточной ДНК.

Обогащение для анализа метилома может проводиться энзиматически, с помощью ферментов рестрикции. Такой метод основан на избирательной фрагментации ДНК по сайтам, ограничивающим определенные регионы интереса. Обогащение и отбор целевых регионов позволяют проводить анализ с различной степенью охвата генома, сохраняя при этом возможность оптимизации за счет комбинации рестриктаз [27, 28].

Для обогащения целевых участков генома также могут применяться методы, основанные на CRISPR-Cas9 технологии. Основные этапы CRISPR-Cas9-обогащения включают избирательное связывание неактивной формы белка Cas9 (dCas9) с целевыми регионами генома посредством направляющих РНК (sgRNA). Дальнейшая иммунопреципитация или использование магнитных/стрептавидиновых шариков позволяет отбирать фрагменты с высокой эффективностью для уникальных локусов, в том числе избавляя от артефактов секвенирования за счет отсутствия этапа амплификации [29]. Одним из методов, основанных на CRISPR-Cas9-обогащении, является CRISPR-Car, где применяется технология отрицательного обогащения Nanopore Cas9-targeted sequencing (nCATS). При этом методе используется система биотин-стрептавидинового захвата фрагментов ДНК, 3' и 5' концы которых расщепляются комплексами Cas9/sgRNA. Затем экзонуклеаза переваривает неспецифические фрагменты, при этом интересующая область защищается Cas9/sgRNA [30]. Увеличивая таким образом пропускную способность и специфичность обогащения с возможностью отбора мишеней до 200 т.п.о. и оценки частоты редких аллелей до 1 %, одновременно снижая вероятность возникновения артефактов и затраты секвенирования, CRISPR-Cas9-обогащение является методом, применение которого можно найти в диагностике эпигенетического (как в случае количественной оценки метилирования гена *MGMT* в клеточных линиях человека и диффузной глиоме [30]) и генетического статуса (например, для секвенирования гена рака молочной железы *BRCA1* с помощью нанопорового секвенирования [31]) при различных патологических состояниях.

Таргетное обогащение может не требовать физического обогащения образцов и выполняться

непосредственно во время секвенирования. При нанопоровом секвенировании технология селективного обогащения позволяет отбирать молекулы ДНК по их принадлежности к целевым регионам с помощью вычислительных методов. С помощью картирования начала секвенируемой последовательности ДНК на референсный геном биоинформатическими алгоритмами в реальном времени принимается решение о продолжении секвенирования при принадлежности участка к региону интереса или прекращении чтения последовательности при невозможности картирования на таргетный регион [32]. Потенциально такое обогащение может использоваться при анализе метилома, в том числе аллель-специфического определения статуса метилирования при патологиях, но будет иметь прямую зависимость эффективности от доступных вычислительных мощностей.

Как и любые другие методы, методы таргетного обогащения имеют свои преимущества и недостатки (табл. 2), однако основной их задачей является отбор целевых участков генома с дальнейшим применением высокопроизводительных методов и анализом полученных результатов. В настоящее время с помощью методов таргетного обогащения создано множество индивидуальных панелей под разные нозологии, в том числе в онкологии, медицинской генетике, кардиологии и многих других областях медицины.

Заключение

Метилирование ДНК является основным эпигенетическим механизмом, регулирующим экспрессию генов, а его нарушение связано с возникновением различных типов патологий. Современные технологии анализа метилома неразрывно связаны с методами целевого обогащения ДНК. Развитие этих методов в направлении повышения точности, чувствительности и применимости к сложным клиническим образцам в совокупности направлено на удовлетворение растущих требований клинической диагностики и трансляционных исследований. Обогащение целевых регионов стало эффективным фактором снижения стоимости и продолжительности секвенирования, а возможность работать с преаналитически сложными образцами, такими как циркулирующая бесклеточная ДНК и ДНК из архивного материала, расширяет потенциал практического применения как готовых панелей (особенно в онкологии), так и платформ для создания пользовательских решений. Существующие на данный момент эпигенетические панели показали свою ценность в онкологии, неврологии, генетике и многих других направлениях медицины, позволяя выявлять эпигенетические маркеры для ранней диагностики, прогноза заболеваний, определения чувствительности к терапии. Эпигенетические панели таргетного обогащения занимают свое определенное место в развитии

Таблица 2/ Table 2

Методы таргетного обогащения ДНК
Methods of targeted DNA enrichment

Метод таргетного обогащения/ Targeted enrichment method	Принцип метода/ The principle of the method	Количество регионов для анализа/ Number of regions to be analyzed	Преимущества/ Advantages of the method	Ограничения/ Limitations of the method
Гибридизационное обогащение/ Hybridization enrichment	Использование ДНК- или РНК-зондов для захвата целевых последовательностей/ Using DNA or RNA probes to capture target sequences	Максимальное/ Maximum	Позволяет использовать большое количество зондов для одного образца, обладает высокой чувствительностью и специфичностью благодаря оптимизированным зондам/ Allows the use of a large number of probes for one sample, has high sensitivity and specificity due to optimized probes	Длительность процесса, зависимость мультиплектности от размера и GC-состава фрагментов, возможность неспецифического связывания зондов с фрагментами ДНК/ The duration of the process, the dependence of multiplexity on the size and GC composition of fragments, the possibility of non-specific binding of probes to DNA fragments
Амплификационное обогащение/ Amplification enrichment	Использование олигонуклеотидов для амплификации целевых последовательностей. UMI дополнительно могут маркировать уникальные последовательности/ Using oligonucleotides to amplify target sequences. UMIs can also mark unique sequences	Среднее: зависит от возможностей взаимодействия олигонуклеотидов/ Average: depends on the interaction capabilities of oligonucleotides	Сниженные временные затраты, подходит для работы с малым количеством материала и небольших участков ДНК. Использование UMI позволяет нивелировать артефакты амплификации, а также позволяет проводить количественную оценку числа молекул, в том числе при анализе метилирования/ Reduced time requirements, suitable for working with small amounts of material and small DNA regions. Using UMI eliminates amplification artifacts and enables quantification of the number of molecules, including methylation analysis	Ограниченное количество возможных комбинаций праймеров, сложности при работе с большими геномными областями, регионами повторов; возможность неравномерного покрытия из-за преимущественной амплификации определенных участков генома/ Limited number of possible primer combinations, difficulties when working with large genomic regions and repeat regions; possibility of uneven coverage due to preferential amplification of certain regions of the genome
CRISPR-CAS9-обогащение/ CRISPR-CAS9-enrichment	Фрагментация целевых последовательностей с помощью неактивной формы CAS9 и связывание с стрептавидиновыми частицами. Технология отрицательного обогащения основывается на фрагментации экзонуклеазой неспецифических областей/ Fragmentation of target sequences using an inactive form of CAS9 and guide RNA and binding to streptavidin particles. Negative enrichment technology is based on exonuclease fragmentation of non-specific regions	От минимального до максимального/ From minimum to maximum	Обеспечивает высокую точность отбора целевых регионов, позволяет проводить оценку частоты редких аллелей, снижая при этом вероятность возникновения артефактов обогащения/ Provides high accuracy in the selection of target regions, allows for the assessment of the frequency of rare alleles, while reducing the likelihood of enrichment artifacts	Высокая стоимость, риск нецелевых эффектов обогащения/ High cost, risk of off-target enrichment effects
Адаптивный сэмплинг/ Adaptive sampling	Концентрация на определенных регионах в режиме реального времени с их анализом с помощью специализированного программного обеспечения/ Focusing on specific regions in real time with their analysis using specialized software	От минимального до максимального/ From minimum to maximum	Обеспечивает максимальное извлечение артефактов пробоподготовки, высокую точность и специфичность определения регионов интереса/ Provides maximum elimination of sample preparation artifacts, high accuracy and specificity in determining regions of interest	Высокая стоимость, зависимость от доступных вычислительных мощностей/ High cost, dependent on available computing power

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

персонализированной и предиктивной медицины, становясь незаменимым инструментом диагностики наряду с геномными и транскриптомными технологиями. При этом интеграция данных подходов показывает важность, актуальность и недостаток понимания вопросов, лежащих в основе

биологических процессов и патогенеза различных заболеваний, предполагая уникальные возможности как для фундаментальных исследований (3D-эпигеномика, аллель-специфичный анализ), так и для клинической диагностики (комплексная оценка структурных и эпигенетических изменений).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yong W.S., Hsu F.M., Chen P.Y. Profiling genome-wide DNA methylation. *Epigenetics Chromatin*. 2016; 9: 26. doi: 10.1186/s13072-016-0075-3.
2. Csepregi A., Ebert M.P., Röcken C., Schneider-Stock R., Hoffmann J., Schulz H. U., Roessner A., Malfertheiner P. Promoter methylation of CDKN2A and lack of p16 expression characterize patients with hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2010; 10: 317. doi: 10.1186/1471-2407-10-317.
3. Geissler F., Nesic K., Kondrashova O., Dobrovic A., Swisher E.M., Scott C.L., Wakefield M. Jr. The role of aberrant DNA methylation in cancer initiation and clinical impacts. *Ther Adv Med Oncol*. 2024; 16: 17588359231220511. doi: 10.1177/17588359231220511.
4. Lukosiute-Urboniene A., Mazeika A., Kazokaite M., Silkuniene G., Silkunas M., Barauskas V., Barauskas G., Gulbinas A., Dauksa A., Dambrauskas Z. Epigenetic Regulation of APAF-1 Through DNA Methylation in Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*. 2020; 40(7): 3765–79. doi: 10.21873/anticancer.14366.
5. Kurpiel B., Thomas M. S., Mubeen M., Ring K.L., Modesitt S.C., Moskaluk C.A., Mills A.M. MLH1/PMS2-deficient Endometrial Carcinomas in a Universally Screened Population: MLH1 Hypermethylation and Germline Mutation Status. *Int J Gynecol Pathol*. 2022; 41(1): 1–11. doi: 10.1097/PGP.0000000000000767.
6. Parris T.Z., Kovács A., Hajizadeh S., Nemes S., Semaan M., Levin M., Karlsson P., Helou K. Frequent MYC coamplification and DNA hypomethylation of multiple genes on 8q in 8p11-p12-amplified breast carcinomas. *Oncogenesis*. 2014; 3(3): e95. doi: 10.1038/oncsis.2014.8.
7. Pavicic W., Joensuu E.I., Nieminen T., Peltomäki P. LINE-1 hypomethylation in familial and sporadic cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2012; 90(7): 827–35. doi: 10.1007/s00109-011-0854-z.
8. Huin V., Deramecourt V., Caparros-Lefebvre D., Maurage C.A., Duyckaerts C., Kovari E., Pasquier F., Buée-Scherrer V., Labreuche J., Behal H., Buée L., Dhaenens C.M., Sablonnière B. The MAPT gene is differentially methylated in the progressive supranuclear palsy brain. *Mov Disord*. 2016; 31(12): 1883–90. doi: 10.1002/mds.26820.
9. Fedotova E.Y., Iakovenko E.V., Abramychcheva N.Y., Illarioshkin S.N. SNCA Gene Methylation in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Epigenomes*. 2023; 7(1): 5. doi: 10.3390/epigenomes7010005.
10. Behl T., Kyada A., Roopashree R., Nathiya D., Arya R., Kumar M.R., Khalid M., Gulati M., Sachdeva M., Fareed M., Patra P.K., Agrawal A., Wal P., Gasmi A. Epigenetic biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic and prognostic relevance. *Ageing Res Rev*. 2024; 102: 102556. doi: 10.1016/j.arr.2024.102556.
11. Elhamamsy A.R.S. Role of DNA methylation in imprinting disorders: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34(5): 549–62. doi: 10.1007/s10815-017-0895-5.
12. Li Q., Hermanson P.J., Springer N.M. Detection of DNA Methylation by Whole-Genome Bisulfite Sequencing. *Methods Mol Biol*. 2018; 1676: 185–96. doi: 10.1007/978-1-4939-7315-6_11.
13. Gao Y., Zhao H., An K., Liu Z., Hai L., Li R., Zhou Y., Zhao W., Jia Y., Wu N., Li L., Ying J., Wang J., Xu B., Wu Z., Tong Z., He J., Sun Y. Whole-genome bisulfite sequencing analysis of circulating tumour DNA for the detection and molecular classification of cancer. *Clin Transl Med*. 2022; 12(8): e1014. doi: 10.1002/ctm2.1014.
14. Nakabayashi K., Yamamura M., Hasegawa K., Hata K. Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS). *Methods Mol Biol*. 2023; 2577: 39–51. doi: 10.1007/978-1-0716-2724-2_3.
15. Liu Y., Cheng J., Siejka-Zielińska P., Weldon C., Roberts H., Lopopolo M., Magri A., D'Arienzo V., Harris J.M., McKeating J.A., Song C.X. Accurate targeted long-read DNA methylation and hydroxymethylation sequencing with TAPS. *Genome Biol*. 2020; 21(1): 54. doi: 10.1186/s13059-020-01969-6.
16. Vaisvila R., Ponnaluri V.K.C., Sun Z., Langhorst B.W., Saleh L., Guan S., Dai N., Campbell M.A., Sexton B.S., Marks K., Samaranayake M., Samuelson J.C., Church H.E., Tamanaha E., Corrêa I.R., Pradhan S. Jr., Dimalanta E.T., Evans T.C., Williams L. Jr., Davis T.B. Enzymatic methyl sequencing detects DNA methylation at single-base resolution from picograms of DNA. *Genome Res*. 2021; 31(7): 1280–89. doi: 10.1101/gr.266551.120.
17. Guo P., Zheng H., Li Y., Li Y., Xiao Y., Zheng J., Zhu X., Xu H., He Z., Zhang Q., Chen J., Qiu M., Jiang M., Liu P., Chen H. Hepatocel-
lular carcinoma detection via targeted enzymatic methyl sequencing of plasma cell-free DNA. *Clin Epigenetics*. 2023; 15(1): 2. doi: 10.1186/s13148-022-01420-6.
18. Clark S.J., Smallwood S.A., Lee H.J., Krueger F., Reik W., Kelsey G. Genome-wide base-resolution mapping of DNA methylation in single cells using single-cell bisulfite sequencing (scBS-seq). *Nat Protoc*. 2017; 12(3): 534–47. doi: 10.1038/nprot.2016.187.
19. Liu H., Zeng Q., Zhou J., Bartlett A., Wang B.A., Berube P., Tian W., Kenworthy M., Altshul J., Nery J.R., Chen H., Castanon R.G., Zu S., Li Y.E., Lucero J., Osteen J.K., Pinto-Duarte A., Lee J., Rink J., Cho S., Emerson N., Nunn M., O'Connor C., Wu Z., Stoica I., Yao Z., Smith K.A., Tasic B., Luo C., Dixon J.R., Zeng H., Ren B., Behrens M.M., Ecker J.R. Single-cell DNA methylome and 3D multi-omic atlas of the adult mouse brain. *Nature*. 2023; 624(7991): 366–77. doi: 10.1038/s41586-023-06805-y.
20. Clark S.J., Argelaguet R., Kapourani C.A., Stubbs T.M., Lee H.J., Alda-Catalinas C., Krueger F., Sanguinetti G., Kelsey G., Marioni J.C., Stegle O., Reik W. scNMT-seq enables joint profiling of chromatin accessibility DNA methylation and transcription in single cells. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 781. doi: 10.1038/s41467-018-03149-4.
21. Miura F., Shibata Y., Miura M., Sangatsuda Y., Hisano O., Araki H., Ito T. Highly efficient single-stranded DNA ligation technique improves low-input whole-genome bisulfite sequencing by post-bisulfite adaptor tagging. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(15): e85. doi: 10.1093/nar/gkz435.
22. Jain M., Koren S., Miga K.H., Quick J., Rand A.C., Sasani T.A., Tyson J.R., Beggs A.D., Dilthey A.T., Fiddes I.T., Malla S., Marriott H., Nieto T., O'Grady J., Olsen H.E., Pedersen B.S., Rhie A., Richardson H., Quinlan A.R., Snutch T.P., Tee L., Paten B., Phillippy A.M., Simpson J.T., Loman N.J., Loose M. Nanopore sequencing and assembly of a human genome with ultra-long reads. *Nat Biotechnol*. 2018; 36(4): 338–45. doi: 10.1038/nbt.4060.
23. Singh R.R. Target Enrichment Approaches for Next-Generation Sequencing Applications in Oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(7): 1539. doi: 10.3390/diagnostics12071539.
24. Horn S. Target enrichment via DNA hybridization capture. *Methods Mol Biol*. 2012; 840: 177–88. doi: 10.1007/978-1-61779-516-9_21.
25. Kozarewa I., Armitage J., Gardner A.F., Slatko B.E., Hendrickson C.L. Overview of Target Enrichment Strategies. *Curr Protoc Mol Biol*. 2015; 112: 7.21.1–7.21.23. doi: 10.1002/0471142727.mb0721s112.
26. Wen L., Li J., Guo H., Liu X., Zheng S., Zhang D., Zhu W., Qu J., Guo L., Du D., Jin X., Zhang Y., Gao Y., Shen J., Ge H., Tang F., Huang Y., Peng J. Genome-scale detection of hypermethylated CpG islands in circulating cell-free DNA of hepatocellular carcinoma patients. *Cell Res*. 2015; 25(11): 1250–64. doi: 10.1038/cr.2015.126.
27. Wang J., Xia Y., Li L., Gong D., Yao Y., Luo H., Lu H., Yi N., Wu H., Zhang X., Tao Q., Gao F. Double restriction-enzyme digestion improves the coverage and accuracy of genome-wide CpG methylation profiling by reduced representation bisulfite sequencing. *BMC Genomics*. 2013; 14: 11. doi: 10.1186/1471-2164-14-11.
28. Tanas A.S., Borisova M.E., Kuznetsova E.B., Rudenko V.V., Karandasheva K.O., Nemtsova M.V., Izhevskaya V.L., Simonova O.A., Larin S.S., Zaitaev D.V., Strelnikov V.V. Rapid and affordable genome-wide bisulfite DNA sequencing by Xmal-reduced representation bisulfite sequencing. *Epigenomics*. 2017; 9(6): 833–47. doi: 10.2217/epi-2017-0031.
29. Slesarev A., Viswanathan L., Tang Y., Borgschulte T., Achtien K., Razafsky D., Onions D., Chang A., Cote C. CRISPR/CAS9 targeted CAPTURE of mammalian genomic regions for characterization by NGS. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 3587. doi: 10.1038/s41598-019-39667-4.
30. Malekshoar M., Azimi S.A., Kaki A., Mousazadeh L., Motaei J., & Vatankhah M. CRISPR-Cas9 Targeted Enrichment and Next-Generation Sequencing for Mutation Detection. *J Mol Diagn*. 2023; 25(5): 249–62. doi: 10.1016/j.jmoldx.2023.01.010.
31. Gabrieli T., Sharim H., Fridman D., Arbib N., Michaeli Y., Epstein Y. Selective nanopore sequencing of human BRCA1 by Cas9-assisted targeting of chromosome segments (CATCH). *Nucleic Acids Res*. 2018; 46(14): e87. doi: 10.1093/nar/gky411.
32. Payne A., Holmes N., Clarke T., Munro R., Debebe B.J., Loose M. Readfish enables targeted nanopore sequencing of gigabase-sized genomes. *Nat Biotechnol*. 2021; 39(4): 442–50. doi: 10.1038/s41587-020-00746-x.

Поступила/Received 03.09.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 05.11.2025

Принята к публикации/Accepted 03.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зуев Андрей Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной геномики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3235-1754. Researcher ID (WOS): KHY-8591-2024. Author ID (Scopus): 58187773100. ORCID: 0000-0001-9474-9335.

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.

Васильев Станислав Анатольевич, доктор биологических наук, руководитель лаборатории инструментальной геномики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8087-5222. Researcher ID (WOS): C-5296-2014. Author ID (Scopus): 56110254200. ORCID: 0000-0002-5301-070X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зуев Андрей Сергеевич: сбор и анализ данных, написание и редактирование рукописи статьи.

Бокова Устинья Анатольевна: написание и редактирование рукописи статьи.

Васильев Станислав Анатольевич: редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование

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.

ABOUT THE AUTHORS

Andrew S. Zuev, Junior Researcher, Laboratory of Instrumental Genomics, Medical Genetics Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): KHY-8591-2024. Author ID (Scopus): 58187773100. ORCID: 0000-0001-9474-9335.

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.

Stanislav A. Vasilyev, DSc, Head of the Laboratory of Instrumental Genomics, Medical Genetics Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5296-2014. Author ID (Scopus): 56110254200. ORCID: 0000-0002-5301-070X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrew S. Zuev: data collection and analysis, writing and editing of the manuscript.

Ustinia A. Bokova: writing and editing of the manuscript.

Stanislav A. Vasilyev: text editing, approval of the final version of the manuscript.

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

Funding

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.

Для цитирования: Муразов Я.Г., Ковалева М.А., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Ортотопические модели в экспериментальной онкологии: обзор литературы. К 150-летию первой успешной серийной трансплантации опухоли у животных. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 160–172. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-160-172

For citation: Murazov Ya.G., Kovaleva M.A., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G. Orthotopic models in cancer research: a literature review. To the 150th anniversary of the first successful serial tumor transplantation in animals. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 160–172. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-160-172

ОРТОТОПИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. К 150-ЛЕТИЮ ПЕРВОЙ УСПЕШНОЙ СЕРИЙНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОПУХОЛИ У ЖИВОТНЫХ

Я.Г. Муразов, М.А. Ковалева, К.Л. Крышень, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»
Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, 3, к. 245

Аннотация

Актуальность. Трансплантируемые модели с использованием аллогraftов и ксенографтов опухолей человека остаются незаменимым инструментом в экспериментальной онкологии для изучения механизмов канцерогенеза и оценки противоопухолевой активности перспективных средств лечения злокачественных новообразований. **Цель исследования** – провести традиционный анализ научной литературы, посвященной возможностям метода ортотопической трансплантации у лабораторных животных с использованием различных источников получения опухолевого материала; описать основные преимущества и ограничения ортотопических моделей; представить практические рекомендации, которые помогут исследователям в рутинной практике при работе с ортотопическими трансплантируемыми моделями. **Материал и методы.** Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали релевантные публикации, доступные для поиска на 30 апреля 2025 г. **Результаты.** Показано, что по сравнению с трансплантацией суспензий опухолевых клеток, культивированных *in vitro*, трансплантация фрагментов солидных опухолей обеспечивает сохранение клональной гетерогенности опухоли, компонентов ее микроокружения и внеклеточного матрикса, которые поддерживают энgraftмент и рост опухоли. В сравнении с подкожной перевивкой ортотопические модели более точно воспроизводят сложное взаимодействие в системе «опухоль-организм хозяина» и патологические особенности злокачественных новообразований человека, включая метастатическую болезнь. Поскольку ортотопические опухоли находятся в естественном микроокружении, доклиническая оценка ответа таких опухолей в дальнейшем лучше транслируется в ранние фазы клинического изучения. **Заключение.** Включение ортотопических моделей в программы неклинических фармакодинамических исследований *in vivo* дает возможность получить более полное представление о противоопухолевой активности проводимого экспериментального лечения, а также повышает прогностическую ценность и надежность доклинических результатов.

Ключевые слова: доклиническое исследование, канцерогенез, ортотопическая трансплантация, клеточная линия, фрагмент солидной опухоли, ксенографт, изографт.

ORTHOTOPIC MODELS IN CANCER RESEARCH: A LITERATURE REVIEW. TO THE 150TH ANNIVERSARY OF THE FIRST SUCCESSFUL SERIAL TUMOR TRANSPLANTATION IN ANIMALS

Ia.G. Murazov, M.A. Kovaleva, K.L. Kryshen, M.N. Makarova, V.G. Makarov

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy"
245, Zavodskaya St., Kuzmolovskiy t.s., Vsevolozhsk district, Leningrad oblast, 188663, Russia

Abstract

Background. Transplantation models, including allografts and xenografts are crucial in oncology research because they help study the mechanisms of carcinogenesis and assess the activity of promising antitumor agents. **Objectives:** 1) to conduct a traditional analysis of scientific literature devoted to orthotopic transplantation in laboratory animals using various sources of tumor material, 2) to describe the main advantages and limitations of orthotopic models, 3) to provide practical recommendations for researchers dealing with orthotopic transplantation models. **Material and Methods.** A search was conducted in PubMed and Google Scholar bibliographic databases. The review included relevant publications available for search until April 30, 2025. **Results.** Compared to transplantation of tumor cell suspensions cultured in vitro, transplantation of solid tumor fragments ensures preservation of the clonal heterogeneity of the tumor, components of its microenvironment and extracellular matrix, which support engraftment and tumor growth. Compared to subcutaneous transplantation, orthotopic models offer a more realistic depiction of the complex interactions in the tumor-host system and the pathological characteristics of human cancers, particularly those involving metastasis. Because orthotopic tumors exist within their natural environment, the evaluation of their response during preclinical research is more likely to be translatable in the initial phases of clinical trials. **Conclusion.** Incorporating orthotopic models into non-clinical *in vivo* pharmacodynamic research programs improve the predictive value and dependability of preclinical results and offer a chance to gain a more thorough understanding of the antitumor activity of the experimental treatment.

Key words: preclinical study, carcinogenesis, orthotopic transplantation, cell line, solid tumor fragment, xenograft, isograft.

Введение

19 декабря 1875 г. в зоохирургическом кабинете ветеринарного отделения Императорской медико-хирургической академии (ныне Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург) русский ветеринарный врач Мстислав Александрович Новинский успешно выполнил первую серийную трансплантацию подкожных опухолей («carcinoma medullare parvicellulare») со-

бакам (рис. 1). Именно М.А. Новинский по праву считается основоположником экспериментальной онкологии не только в России, но и в мире. Экспериментальная модель перевиваемой карциномы Эрлиха мышей появится лишь спустя 30 лет [1]. К сожалению, деятельность М.А. Новинского освещена в литературе лишь немногими исследователями. Основные факты его биографии ввел в научный оборот Л.М. Шабад, ученый-онколог,



Рис. 1. Титульная страница диссертации (слева) и почтовая марка с портретом М.А. Новинского (справа).

Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 1. The cover page of the dissertation (left) and a postage stamp (right) with the portrait of M.A. Novinsky. Note: created by the authors

один из создателей экспериментальной онкологии в Советском Союзе, работавший с архивами, содержащими информацию по теме исследований М.А. Новинского [2].

Спустя 150 лет трансплантируемые модели у животных, в первую очередь у грызунов, с использованием аллографтов (сингенных опухолей) и ксенографтов опухолей человека остаются незаменимым и важным инструментом в экспериментальной онкологии для изучения механизмов канцерогенеза и оценки противоопухолевой активности перспективных фармакологических и нефармакологических методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) [3–5]. Представленный обзор обобщает данные литературы, посвященные теоретическим и практическим аспектам разработки ортотопических моделей на доклиническом этапе изучения средств противоопухолевой терапии.

Цель исследования – провести традиционный анализ научной литературы, посвященной возможностям метода ортотопической трансплантации у лабораторных животных с использованием различных источников получения опухолевого материала; описать основные преимущества и ограничения ортотопических моделей; представить практические рекомендации, которые помогут исследователям в рутинной практике при работе с ортотопическими трансплантируемыми моделями.

Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали релевантные публикации, доступные для поиска на 30 апреля 2025 г.

Результаты и обсуждение

В историческом плане получение инбредных линий мышей в 30–50-х гг. XX в. было важным шагом на пути изучения причин и механизмов канцерогенеза, а также новых терапевтических подходов на сингенных моделях у животных [6]. В результате этих ранних исследований сложилось общее заблуждение, что опухоли у грызунов чувствительны к лекарственной терапии и хорошо поддаются лечению. На самом деле это не так, и еще в 1987 г. Т.Н. Corbett et al. отметили, что большинство лекарственных средств, которые в то время поступили в клиники, обладали слабой или «нулевой» активностью в отношении большинства трансплантируемых солидных опухолей у мышей [7]. В 1970-х гг. внедрение трансплантации опухолевого материала, полученного от человека, иммунодефицитным мышам дало надежду на повышение предиктивной валидности, воспроизводимости и транслируемости доклинических результатов. Эта надежда оправдалась лишь частично. Причина этого отчасти заключается в широком распространении подхода, основанного на трансплантации иммортализованных гомоген-

ных клеточных линий опухолей человека (cell line-derived xenograft, CDX) [8, 9]. В 1969 г. J. Rygaard и С.О. Povlsen впервые успешно выполнили гетеротопическую трансплантацию фрагмента опухоли толстой кишки пациента бестимусной мыши [10], что положило начало развитию нового подхода с трансплантацией ксенографтов, полученных от пациента (patient-derived xenograft, PDX). Фрагменты опухоли, полученные от пациента, трансплантируются иммунодефицитным мышам без предварительного культивирования *in vitro*, что позволяет сохранить исходные характеристики опухоли [11].

Методы трансплантации опухолевого материала в исследованиях *in vivo*

Основными методами трансплантации опухолевого материала являются подкожный (эктопический, гетеротопический) и ортотопический [12–14]. Подкожная (внутрикожная) трансплантация – это простая в освоении техника, которая не считается инвазивной процедурой. После того как наблюдается энграфтмент опухоли, ее объем легко можно измерить вручную с помощью штангенциркуля, что позволяет эффективно отслеживать кинетику роста опухоли. Ортотопические трансплантаты представляют собой опухоли, перевиваемые в физиологически релевантную нишу, то есть орган или ткань, из которого опухоль развивается спонтанно у человека или животных. Хотя и ортотопическая, и подкожная трансплантация имеют свои уникальные преимущества и ограничения, выбор между ними должен основываться на целях конкретного исследования. Для исследований, направленных на изучение общих вопросов опухолевого роста или раннего скрининга молекул-кандидатов, предпочтительнее использовать подкожные модели. Для экспериментов, требующих «клинически значимой пользы» и высокого трансляционного потенциала, особенно для изучения процессов метастазирования или взаимодействия опухоли с ее микроокружением, предпочтительнее использовать ортотопические модели. Преимущества, ограничения и область применения подкожных и ортотопических моделей представлены в таблице.

Практические аспекты создания ортотопических моделей

Источники получения опухолевого материала

Происхождение опухолевого материала является одним из наиболее важных факторов, влияющих на биологический фенотип аллографтов и ксенографтов у лабораторных животных [15]. Основными источниками получения опухолевого материала для ортотопической трансплантации являются суспензия опухолевых клеток и интактные фрагменты солидной опухоли человека (PDX) или животных (изографты).

Таблица /Table

Основные характеристики подкожных и ортотопических моделей

The main features of subcutaneous and orthotopic models

Преимущества/Advantages	Ограничения/Limitations	Область применения/ Scope of application
Подкожная модель/Subcutaneous model		
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Простота: инокуляция опухолевых клеток или фрагментов опухоли подкожно/внутрикожно проводится обычно в боковую поверхность тела животного. Модель технически простая и быстрая в сравнении с ортотопической/Simplicity: subcutaneous/intradermal inoculation of tumor cells or tumor fragments usually carried out into the flank of animal's body. The model is technically easier and faster than orthotopic. ✓ Измерение опухоли: подкожные опухоли легко пальпируются, что позволяет легко наблюдать за их ростом и измерять штангенциркулем/Tumor measurement: tumors implanted subcutaneously are easily palpable, allowing for straightforward monitoring of tumor growth by simple caliper measurements. ✓ Высокий энграфтмент (прививаемость): подкожные опухоли демонстрируют высокую степень прививаемости, требуют меньшего количества животных и делают результаты исследования более предсказуемыми/High engraftment (take rate): subcutaneous tumor often yields a high take rate, requiring fewer animals and making it more predictable for study outcomes. ✓ Экономическая эффективность: требуется меньше технически подготовленного персонала, что ускоряет процедуры и снижает затраты/Cost-efficient: less technically trained personnel are required, translating to quicker procedures and reduced cost. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Анатомические различия: подкожные опухоли не отражают микроокружение опухоли в нативных тканях, в которых она возникла. Это может влиять на поведение опухоли и ответ на лечение/Anatomical differences: subcutaneous environment might not accurately reflect the native tissue from which the tumor originated. This can affect tumor behavior and responsiveness to treatment. ✓ Низкий метастатический потенциал: подкожные модели редко метастазируют, что ограничивает их использование в исследованиях, где основной целью является изучение метастазирования/Low metastatic potential: subcutaneous models are less likely to metastasize compared to orthotopic models, which limits its use in studies where metastasis is the primary aim. ✓ Слабая степень васкуляризации: подкожные опухоли не образуют, как правило, обширную сосудистую сеть, характерную для ортотопических или спонтанных опухолей. Это может влиять на доставку тестируемых объектов к опухоли и ее взаимодействие с микроокружением/Poor vascularization: subcutaneous tumors might not develop the extensive vascular network seen in orthotopically implanted or spontaneous tumors. This may affect drug delivery and tumor microenvironment interactions. ✓ Неоднозначный ответ опухоли на изучаемое вмешательство: при подкожной перевивке ответ опухоли на лечение, особенно при воздействии на определенные органы или системы, может быть иным, нежели при ортотопической трансплантации или в условиях организма человека/Inconsistent tumor response to the intervention: some therapeutics especially those targeting specific organ or systems, might not elicit the same response in subcutaneous models as they would in orthotopic models or human conditions. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Подкожные модели идеальны для предварительных/разведочных исследований, оценки туморогенности клеточной линии или биомедицинского клеточного продукта или оценки противоопухолевой активности на ранней стадии разработки/Subcutaneous models are ideal for preliminary/exploratory studies, assessment of the tumorigenicity of a cell line or biomedical cell product, or evaluation of antitumor activity at an early stage of development. ✓ Несложный мониторинг роста делает подкожные модели особенно подходящими для проектов, в которых приоритет отдается простому, неинвазивному отслеживанию прогрессирования опухоли/Ease of growth monitoring makes subcutaneous models especially suitable for projects that prioritize straightforward, non-invasive tracking of tumor progression. ✓ Если исследование проводится в условиях бюджетных ограничений и требуется более экономически эффективный подход без ущерба для основных аспектов роста опухоли, подкожные модели являются самыми подходящими/When the study operates under budget constraints and a more cost-effective approach is required without compromising basic aspects of tumor growth, subcutaneous models are most suitable. ✓ Модель подходит для краткосрочных исследований, которые не требуют углубленного изучения поведения опухоли и ее метастазирования/The model is suitable for short-term studies that do not require in-depth investigation of tumor behavior and its metastasis.

Ортотопическая модель/Orthotopic model

✓ Микроокружение опухоли: трансплантация опухоли в орган/ткань, из которой она возникла, лучше отражает естественное микроокружение и позволяет повысить трансляционный потенциал модели/Tumor microenvironment: implanting the tumor in its organ/tissue of origin better reflects the natural microenvironment and allows for increased translational potential of the model.

✓ Метастатический потенциал: ортотопические опухоли демонстрируют высокую способность к метастазированию, что важно в контексте изучения процессов метастазирования или при оценке средств, нацеленных на метастатические клетки/Metastatic potential: orthotopic tumors show a higher tendency for metastasis, which is important in the context of studying metastasis processes or testing drugs targeting metastatic cells.

✓ Ответ на лечение: поскольку опухоли находятся в физиологической среде и способны сами влиять на свое микроокружение, они могут реагировать на лечение так же, как и у человека, что позволяет более точно прогнозировать эффективность в дальнейших клинических исследованиях/Treatment response: since the tumors are in a physiological environment and can influence their own microenvironment, they might respond more similarly to therapies as they would in humans, providing a more accurate prediction of efficacy in further clinical trials.

✓ Расширенная совместимость с методами визуализации: расположение опухоли в нативных тканях при наличии специализированного оборудования (например, для биолуминесцентных методов) позволяет использовать точные методы прижизненной визуализации, обеспечивая более глубокое понимание механизмов опухолевого роста, ангиогенеза и ответа на проводимое экспериментальное лечение/Advanced imaging compatibility: with the specialized equipment (e.g. bioluminescence techniques), the tumor location in native tissues allows for precise intravital visualization methods, providing a deeper understanding of tumor growth, angiogenesis, and response to experimental treatment.

✓ Техническая сложность: ортотопическая трансплантация является технически сложной процедурой и требует специальных навыков, особенно при сложном хирургическом доступе (головной мозг, поджелудочная железа и др.)/Technical complexity: orthotopic transplantation is a technically demanding procedure and requires special skills, especially with challenging surgical access (brain, pancreas, etc).

✓ Различия в степени энgraфтмента опухоли: в зависимости от гистогенеза опухоли или особенностей клеточной линии может наблюдаться разница в частоте успешного энgraфтмента. В некоторых случаях для получения объективных результатов может потребоваться большее число животных или образцов/Variability in tumor engraftment: depending on the tissue type and cell line, there can be variability in the successful engraftment of the tumor. In some cases, more animals or samples may be required to obtain objective results.

✓ Высокая стоимость: из-за потребности в специализированном оборудовании и необходимости подготовки квалифицированного персонала ортотопические модели могут быть дороже, чем подкожные/High cost: due to the need for specialized equipment and trained staff, orthotopic models might be more expensive than subcutaneous

✓ High cost: due to the need for specialized equipment and trained staff, orthotopic models might be more expensive than subcutaneous.

✓ Модель необходима тогда, когда основное внимание уделяется изучению взаимодействия опухоли с ее микроокружением: клетками стромы, резидентными и инфильтрирующими опухоль иммунными клетками организма-хозяина и компонентами внеклеточного матрикса/The model is required when the focus is on studying the interaction of the tumor with its microenvironment, including the relationship with stromal cells, resident and tumor-infiltrating immune cells of the host organism, and components of the extracellular matrix.

✓ Модель особенно полезна при изучении механизмов метастазирования или оценке противоопухолевых средств, нацеленных на метастазирование/The model is particularly beneficial when studying metastasis mechanisms or evaluating antitumor agents targeting metastasis.

✓ Модель незаменима, если необходимо оценить, как опухоль конкретной локализации реагирует на лечение, особенно при последующей трансляции результатов в клинические исследования/The model is essential if it is necessary to assess how a tumor of a specific location responds to treatment, especially when findings translated to further clinical trials.

✓ Исследования, в которых используются передовые аппаратные методы прижизненной визуализации роста ортотопических опухолей, являются более совершенными/Studies equipped to use modern imaging techniques for intravital visualization of orthotopic tumor growth are more advanced.

Примечание: таблица составлена авторами

Note: the table created by authors

Ор토평ическая трансплантация суспензии опухолевых клеток (cellular orthotopic injection, COI) особенно ценна, когда требуются предварительные манипуляции с клетками, такие как культивирование *ex vivo*, экспозиция к фармакологически активным средствам, редактирование генов или генетический скрининг. Использование суспензии клеток делает эксперимент более «гомогенным», позволяя точно «дозировать» опухолевую нагрузку (количество трансплантируемых клеток) на каждое животное и избегать некоторых систематических ошибок на этапе получения и подготовки опухолевого материала для трансплантации. Суспензия опухолевых клеток может быть получена из коммерчески доступных immortalized сингенных и ксеногенных (CDX) клеточных линий, культивируемых *in vitro*, асцитных вариантов опухоли или путем механической и/или ферментативной диссоциации фрагментов солидной опухоли. Основным недостатком использования суспензии опухолевых клеток является высокий риск вытекания инокулята через канал, сформированный иглой (рис. 2). Это приводит к гематогенному и прямому имплантационному распространению опухоли в брюшной полости и артефактам метастазирования [16, 17]. Несколько факторов, таких как неоптимальные хирургические процедуры и неподходящий объем инъекции или размер иглы, могут увеличить риск вытекания клеток. Чтобы снизить риск вытекания клеточного инокулята, используются такие подходы, как совершенствование хирургической техники и выполнение манипуляции одним оператором, добавление к суспензии клеток солиubilизованного матрикса базальной мембраны, секретируемого клетками саркомы мыши Энгельбрета–Холма–Роя (Матригель®, Corning Life Sciences и его аналоги) в различной концентрации, использование ватного тампона для нажатия на место инъекции в течение ≥ 20 с [18, 19]. Стоит отметить, что в некоторых работах было показано, что Матригель® не способен предотвратить искусственное распространение опухолевых клеток [20]. Кроме того, поскольку Матригель® представляет собой матрикс базальной мембраны, его качество нестабильно, что может привести к вариативности получаемых результатов [21].

Проблемы, сопряженные с культивированием клеток, такие как ошибочная идентификация клеточных линий, заражение микоплазмой, а также генотипическая и фенотипическая нестабильность, часто игнорируются научным сообществом [22]. В настоящее время ведутся широкие дебаты по поводу достоверности результатов, получаемых с использованием immortalized клеточных линий, из-за возможности клональной селекции и артефактов, связанных с культивированием *in vitro*. Клеточные линии адаптируются к искусственной среде роста «на пластике» без стромальных и сосудистых компонентов, иммунных клеток,

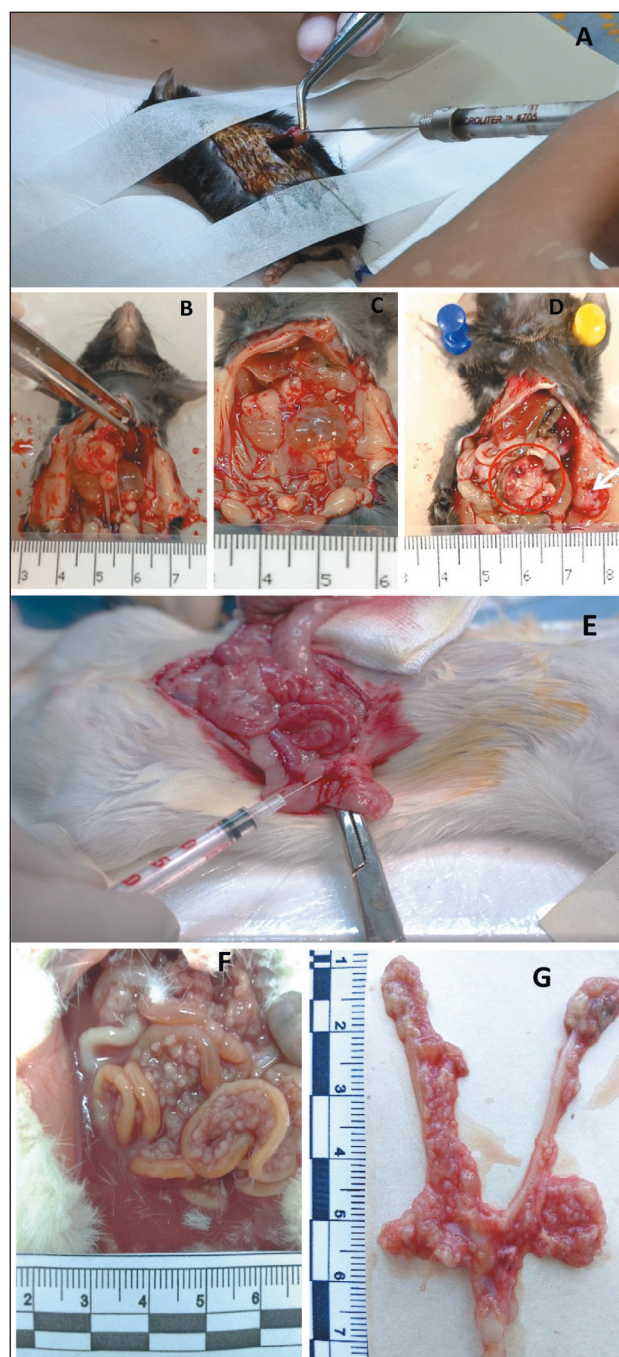


Рис. 2. Артефакты внутрибрюшинного и забрюшинного распространения опухоли в результате вытекания инокулята из места инъекции. A-D – трансплантация суспензии клеток сингенной протоковой аденокарциномы поджелудочной железы PAN02 вместе с Матригелем® (1:1) в тело-хвост органа мышам C57BL/6. Красным кругом отмечена первичная опухоль поджелудочной железы; белой стрелкой обозначен опухолевый узел в области послеоперационной раны; E-G – трансплантация суспензии сингенной карциномы яичника под капсулу сумки яичника у крыс Wistar. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Artifacts of intraperitoneal and retroperitoneal tumor dissemination due to inoculum leakage from the injection site. A-D – transplantation of cell suspension of syngeneic pancreatic ductal adenocarcinoma PAN02 together with Matrigel® (1:1) into the body-tail of the organ in C57BL/6 mice. Red circle – the primary pancreatic tumor; white arrow – the tumor node in the area of the postoperative wound; E-G – transplantation of syngeneic ovarian carcinoma suspension under the ovarian bursa capsule in Wistar rats. Note: created by the authors

инфильтрирующей опухоль. Известно, что из-за селекционного давления при культивировании *in vitro* клеточная линия, как правило, не сохраняет исходные молекулярные характеристики и гетерогенность материнской опухоли, из которой она была получена изначально [23]. Кроме того, механическая и/или ферментативная диссоциация является стрессовым событием для опухолевых клеток, которое нарушает межклеточную коммуникацию и естественное взаимодействие с компонентами стромы [17]. Клеточные суспензии не имеют нативной трехмерной архитектуры, которая, по-видимому, важна для полной реализации их спонтанного метастатического потенциала. L. Thorel et al. [24] провели крупное сравнительное исследование с использованием 7 моделей светлоклеточной карциномы яичника (4 клеточные линии, два органоиды, полученных от пациента, и одна PDX-модель). Авторы продемонстрировали, что модели клеточных линий не подходят для прогнозирования ответа опухоли и разработки персонализированных методов лечения.

В ранее проведенных исследованиях показано, что ортотопическая трансплантация опухоли в виде фрагментов (surgical orthotopic implantation, SOI) является предпочтительной, поскольку они содержат компоненты стромы, внеклеточного матрикса и секретируемые биологически активные вещества. Модели SOI минуют этап диссоциации клеток. По данным ряда авторов, трансплантация фрагментов обеспечивает снижение латентного периода до появления измеряемых опухолей, увеличивает энgraftмент и усиливает их метастатический потенциал [25, 26]. Имплантация фрагментов опухоли (а не клеточной суспензии) является клинически более обоснованным подходом к созданию ортотопических моделей у мышей [27]. Трансплантируемые фрагменты опухоли человека (PDX) в целом лучше сохраняют генетические и эпигенетические особенности материнской опухоли по сравнению с клетками, культивированными *in vitro*. PDX-модели растут в трехмерной микросреде, которая включает в себя сосудистую сеть, обеспечивающую доставку питательных веществ и кислорода *in vivo*, а также стромальные и иммунокомпетентные клетки организма-хозяина, которые взаимодействуют и обмениваются информацией с опухолевыми клетками [28]. В случае ортотопической трансплантации ксенографтов опухолей человека (patient-derived orthotopic xenograft, PDOX) свежая опухолевая ткань может быть получена из первичных или метастатических очагов опухоли нативных или предлеченных пациентов во время операции, при биопсии или из свежего аутопсийного материала. Также распространен подход, когда интересующая опухоль сначала трансплантируется подкожно или ортотопически нескольким животным-донорам в виде суспензии сингенной или ксеногенной кле-

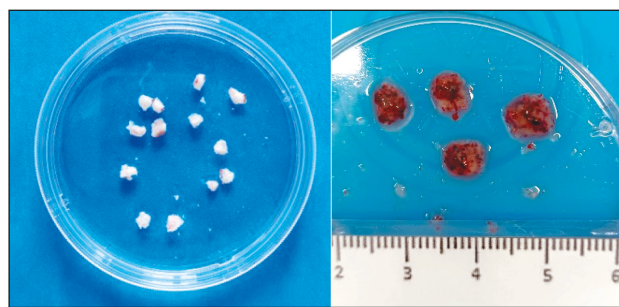


Рис. 3. Фрагменты солидной опухоли, подготовленные для ортотопической трансплантации мышам.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Solid tumor fragments prepared for orthotopic transplantation into mice. Note: created by the authors

точной линии, культивированной *in vitro*, а затем сформированная стоковая опухоль разрезается на фрагменты и используется в основном эксперименте [16, 29–32]. Обычно для серийной трансплантации или трансплантации с целью изучения противоопухолевой активности можно получить 20–50 трансплантируемых фрагментов из одного опухолевого трансплантата (нулевого пассажа, P0). При этом крайне важно избегать некротических участков опухоли [33]. Рекомендуется использовать фрагменты опухоли размером 1–3 мм³ (~30 мг) [3, 16, 31, 33]. Для снижения риска систематической ошибки фрагмент опухоли для трансплантации конкретному животному должен выбираться случайным образом из всего набора подготовленных фрагментов (рис. 3).

Таким образом, для ортотопической трансплантации приемлемо использовать как фрагменты опухолей, так и клеточные суспензии, каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки. Выбор между источниками опухолевого материала должен основываться на конкретных целях исследования и характеристиках изучаемой опухоли.

Способы фиксации фрагмента опухоли в целевом органе или ткани

Для фиксации фрагмента опухоли используются три основных метода: с помощью шовного материала; бесшовный метод; метод тканевой адгезии с использованием медицинского тканевого клея. Метод наложения швов подразумевает прямое подшивание фрагмента опухоли к органу или ткани. Чаще всего используется нить размером 7–0 или 8–0 [29, 34]. Данный метод технически сложен, требует специального оборудования (хирургический микроскоп), а также хороших хирургических навыков персонала. Бесшовная техника заключается в формировании кармана (полости) в ткани органа, где происходит иммобилизация фрагмента без наложения швов, что может снизить риск кровотечения и периоперационных осложнений [35–37]. Метод с использованием тканевого клея является хорошей альтернативой для исследователей, которые мало знакомы с

микрохирургическими методами (рис. 4) [29, 38]. Тканевые биоразлагаемые цианакрилатные клеи широко используются в хирургической практике. Цианакрилаты быстро полимеризуются в течение 5–60 с в присутствии слабых оснований, например воды или крови. Необходимо отметить, что цианакрилатные клеи могут проявлять прямые цитотоксические эффекты. Реакция полимеризации клея является экзотермической, а выделяющееся тепло вызывает повреждение клеток, по крайней мере в исследованиях *in vitro* [39].

Периоперационный уход и обеспечение благополучия животных

Из-за возможных проблем, связанных с благополучием животных, требуется убедительное обоснование использования ортотопических моделей, основанное на научной необходимости и соответствии данной модели исследовательскому вопросу, чтобы уравновесить потенциальную пользу для здоровья человека или научных знаний и потенциальный вред для животных. Поскольку ортотопическая трансплантация является инвазивной процедурой и подразумевает оперативное вмешательство (за исключением трансплантации опухолей молочной железы, кожи), необходимо учитывать благополучие животных и проводить процедуры с особой тщательностью, чтобы свести к минимуму дискомфорт, боль и страдания. Согласно директиве Европейского Союза 2010/63/EU, все процедуры, проводимые на животных, должны быть классифицированы как легкие, умеренные или тяжелые [40]. Применение такой классификации к ортотопическим моделям с множественными возможными нежелательными эффектами представляется затруднительным.

Рекомендации OBSERVE (The Oncology Best-practices: Signs, Endpoints and Refinements for in Vivo Experiments) предоставляют полный набор практических и конкретных рекомендаций по совершенствованию моделей ЗНО у мышей для исследователей, ветеринаров и сотрудников, ухаживающих за животными [41]. В рамках руководства OBSERVE подробно рассмотрены вопросы надлежащей подготовки и совершенствования конкретных методов трансплантации опухоли (внутрилегочная, органы брюшной полости и др.), а также описаны клинические органоспецифические признаки, которые могут быть связаны с конкретным типом опухоли, и способы оценки этих признаков.

Этические нормы требуют использования анестезии, мультимодальной обезболивающей терапии и других мер для обеспечения гуманного обращения с животными. Только при наличии прямых доказательств влияния противоболевой терапии на развитие экспериментальной патологии необходимо разработать альтернативный план по облегчению боли/дискомфорта животных совмест-

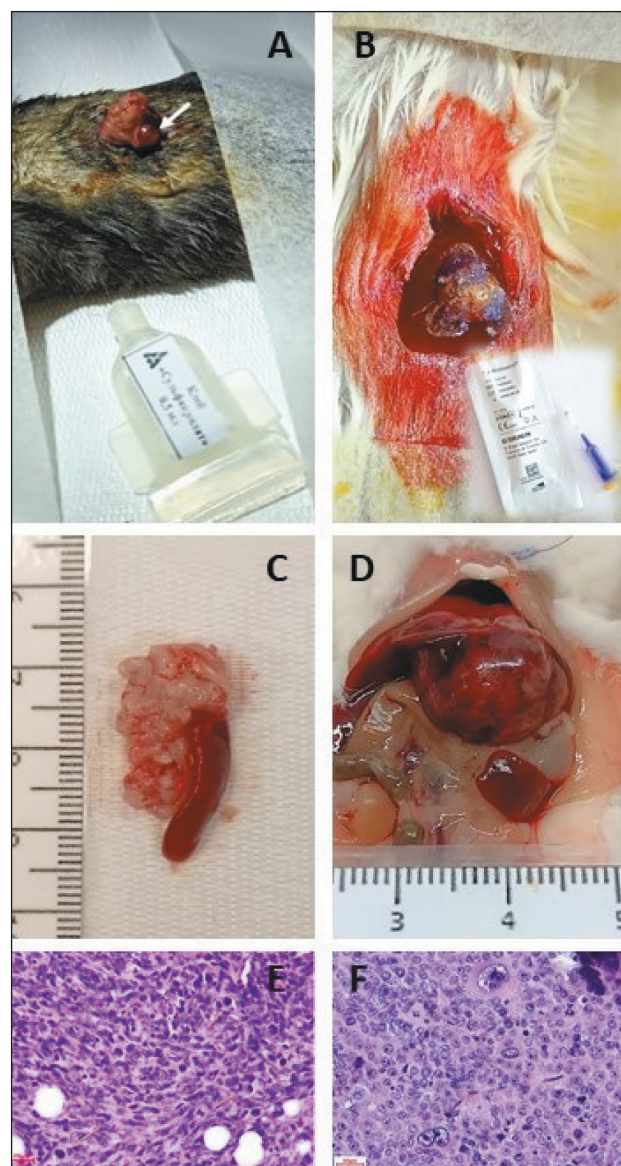


Рис. 4. Ортотопическая трансплантация методом тканевой адгезии. А – фиксация фрагмента опухоли (белая стрелка) на поверхности хвоста поджелудочной железы мыши C57BL/6 с помощью клея «Сульфакрилат», Россия; В – фиксация фрагмента опухоли на поверхности левой доли печени мыши C-NKG с помощью клея Histoacryl®, Испания; С – макроскопический вид сформированной ортотопической опухоли поджелудочной железы; D – макроскопический вид сформированной ортотопической опухоли печени; E – микроскопическая картина фрагмента ортотопической опухоли поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; F – микроскопическая картина фрагмента ортотопической опухоли печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Orthotopic transplantation by tissue adhesive method. A – fixation of a tumor fragment (white arrow) on the surface of the pancreas tail of a C57BL/6 mouse using Sulfacrylate glue, Russia; B – fixation of a tumor fragment on the surface of the left lobe of the liver of a C-NKG mouse using Histoacryl® glue, Spain; C – macroscopic view of formed pancreatic orthotopic tumor; D – macroscopic view of the formed orthotopic tumor in the liver. E – microscopic image of a fragment of an orthotopic pancreatic tumor. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; F – microscopic image of a fragment of an orthotopic liver tumor. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$. Note: created by the authors

но с ветеринарным персоналом. Ортотопическая трансплантация опухоли должна выполняться квалифицированным персоналом с использованием методов асептики и надлежащим периоперационным уходом (профилактика гипотермии, дегидратации). Чтобы уменьшить послеоперационный болевой синдром, размер разрезов должен быть минимальным, следует использовать иглы подходящего размера и минимальный объем для введения клеточной суспензии. Чтобы предотвратить случайную диссеминацию опухолевых клеток, при оперативном вмешательстве настоятельно рекомендуется использовать два набора хирургических инструментов: для манипуляций с опухолевой тканью; для манипуляций с неопухолевой тканью. Интрамаммарную трансплантацию (в жировую клетчатку молочной железы) предпочтительнее выполнять в третью или четвертую пару желез, так как в этой области с меньшей вероятностью возникнут осложнения, и влияние на нормальные функции организма будет минимальным. Следует избегать имплантации в краниальные (первые) и каудальные молочные железы (пятую у мышей, шестую у крыс), если в этом нет явной научной необходимости, так как рост опухоли в этой зоне может затруднить передвижение животного [41]. С учетом возможной пери- и постоперационной гибели животных, а также вариативности энграфтмента (частоты приживления) необходимо рассмотреть вопрос об увеличении размера выборки.

Методы прижизненной визуализации роста ортотопических опухолей

В отличие от подкожных и некоторых ортотопических опухолей поверхностной локализации (молочная железа, кожа), прижизненное наблюдение за ростом большинства ортотопических опухолей невозможно без эвтаназии животного. Поэтому при отсутствии специального аппаратного оснащения в экспериментах с ортотопическими моделями для наблюдения за ростом опухолей и построения кинетических кривых на определенных временных точках выполняют эвтаназию части животных в группах [19]. Для прижизненной визуализации абдоминальных опухолей наиболее простым и доступным способом оценки энграфтмента и измерения размеров ортотопических трансплантатов является контрольная лапаротомия в конкретный день после перевивки с последующим измерением линейных размеров опухоли штангенциркулем [42].

Различные аппаратные методы визуализации позволяют проводить серийные измерения опухоли в течение периода наблюдения, предоставляя ценные данные о размере опухолевого очага и прогрессировании процесса. Методы оптической визуализации, такие как биолуминесцентная визуализация всего животного (*in vivo* imaging system, IVIS), часто используются благодаря своей специфичности и универсальности, поскольку клетки можно либо трансфицировать генами

биолуминесцентных ферментов, либо пометить флуоресцентным зондом [43]. В рутинной практике наиболее широко используется метод наблюдения за ортотопическими опухолями, который заключается в использовании клеток, трансфицированных люциферазой — ферментом, который излучает свет при взаимодействии со своим субстратом, люциферин. Субстрат вводится в организм, что позволяет неинвазивно получать изображения и определять интенсивность света в определенной области для оценки роста опухоли [38, 44]. Следует учитывать, что любые методы оптической визуализации подвержены рассеиванию и поглощению света. Поэтому оптическая визуализация может быть затруднена из-за глубины тканей и, как правило, применима только к мелким грызунам. Точное измерение опухолей становится особенно сложной задачей при наблюдении за ростом ортотопических трансплантатов, когда опухоли начинают расти за пределами нормального анатомического пространства, поскольку они могут достигать больших размеров, не препятствуя передвижению животного или его жизнеспособности. Большая опухоль не только увеличивает рассеивание, но и «подстраивается» под свое микроокружение, что приводит к изменениям в кровоснабжении, pH и окислительных субстратов, ключевых компонентов, которые регулируют реакции оксидоредуктаз (люцифераз). Кроме того, в больших опухолях формируются некротические очаги, нарушается кровоснабжение, вызывающее гипоксию и аномальный метаболизм, что может приводить к снижению концентрации люциферина и активности ферментов, уменьшению флуоресцентных сигналов и ложному снижению интенсивности флуоресценции [45]. Ввиду высокой стоимости оборудования для IVIS может быть недоступно для научных организаций.

K. Doyle et al. [44] в экспериментах с ортотопической моделью нейробластомы NB1643 установили, что рост опухоли хорошо отслеживается с помощью ультразвука с применением ультразвукового датчика Wisonic Piloter Veterinary 6–15 МГц. Хотя этот датчик обладает меньшей разрешающей способностью, чем датчики 22–55 МГц, он заметно дешевле и доступнее. Многочисленные исследования продемонстрировали успешное использование ультразвука для мониторинга роста опухоли *in vivo* с равными или превосходящими результатами по сравнению с одной только биолуминесцентной визуализацией. По данным авторов, не было существенной разницы в возможностях визуализации при ультразвуковом исследовании (УЗИ) по сравнению с IVIS, а УЗИ-мониторинг в динамике способствует более точной идентификации и измерению опухоли.

Компьютерная томография (КТ) используется у человека для определения локализации и характеристики опухолей, наблюдения за инвазией и метастазированием, а также планирования лечебного вмешательства и лекарственной терапии. КТ

обычно плохо контрастирует с мягкими тканями. M.S. Myers et al. [45] установили, что, несмотря на сопоставимую скорость и более высокую точность, самым большим недостатком КТ по сравнению с биолюминесцентным методом является то, что она требует предварительных анатомических знаний, особенно без использования маркированных зондов. Авторы показали, что измерения с помощью биолюминесценции значительно различаются и не отражают реальный рост опухоли в ортотопической модели LNCaP. С другой стороны, КТ очень точно оценивала реальный размер и форму опухоли в динамике в двух ортотопических моделях рака предстательной железы. По мнению авторов, КТ более предпочтительна, когда невозможно провести биолюминесцентную трансфекцию или флуоресцентную маркировку трансплантируемого опухолевого материала [45].

В экспериментальной онкологии магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть использована для определения размера, местоположения, сосудистой инвазии и гетерогенности опухоли. Этот метод хорошо переносится лабораторными животными, а повторное исследование не влияет на благополучие животных или рост опухоли [14].

В сравнении с оптической визуализацией метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), предполагает использование дорогостоящих радиоактивных соединений и требует строгих подходов к обеспечению безопасности и необходимости логистики радиоактивных изотопов. В то же время метод ПЭТ/КТ не требует предварительной генетической модификации опухолевых клеток и предоставляет томографическую, анатомическую и молекулярную информацию с высоким разрешением. Использование радиоактивного изотопа ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F ФДГ) гарантирует высокую трансляционную мощность исследований, проводимых с помощью этого метода. Во время исследования методом ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ голодание и согревание мышей, а также время поглощения ^{18}F ФДГ в 1 час могут значительно улучшить визуализацию опухолей, поскольку условия сканирования сильно влияют на контрастность ПЭТ [32, 46].

Преимущества и недостатки основных методов неинвазивной прижизненной визуализации, используемых в доклинических исследованиях, их чувствительность, производительность, разрешающая способность описаны в работе M. Baker [47].

Заключение

Спустя 150 лет после первой успешной серийной трансплантации опухоли *in vivo* выбор подходящей экспериментальной модели с участием животных остается критически важным этапом при рациональной разработке новых методов лечения злокачественных новообразований. Все виды моделей, используемых в экспериментальной онкологии, лишь аппроксимируют реальную клиническую ситуацию у человека. Об этом часто забывают, когда доклинические результаты транслируются в клинические исследования, что в дальнейшем приводит к дорогостоящим неудачам. Рост опухоли – это сложный процесс, на который влияет множество факторов, в том числе источник получения опухолевого материала и место трансплантации. По сравнению с трансплантацией суспензий опухолевых клеток, культивированных *in vitro*, трансплантация фрагментов солидных опухолей обеспечивает сохранение клональной гетерогенности опухоли, компонентов ее микроокружения и внеклеточного матрикса, которые поддерживают энgraftмент и рост опухоли.

Значение места трансплантации особенно важно, так как рост опухоли, ее метастазирование и фармакокинетика тестируемых противоопухолевых средств зависят от анатомических и физиологических особенностей тканей. По сравнению с подкожной трансплантацией ортотопические модели лучше воспроизводят сложное взаимодействие в системе «опухоль-организм хозяина» и патологические особенности злокачественных новообразований у человека, включая метастатическую болезнь. Поскольку ортотопические опухоли находятся в естественной среде (микроокружении), их ответ на лечение приближен к ответу опухоли у человека. Рекомендуется включать ортотопические модели в программы неклинических фармакодинамических исследований *in vivo* для углубленной оценки противоопухолевой активности экспериментального лечения, а также для повышения прогностической ценности и надежности доклинических результатов. Совершенствование техники ортотопической трансплантации и методов неинвазивной визуализации роста опухоли наряду с созданием крупных библиотек (биобанков) фрагментов опухолей человека (PDX) позволяет использовать данные модели для проспективного формулирования клинических гипотез и трансляционных исследований в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Radulski D.R., Stipp M.C., Galindo C.M., Acco A. Features and applications of Ehrlich tumor model in cancer studies: a literature review. *Transl Breast Cancer Res.* 2023; 4: 22. doi: 10.21037/tbcr-23-32.
2. Шабад Л.М. М.А. Новинский – родоначальник экспериментальной онкологии. М., 1950. 260 с. [Shabad L.M. M.A. Novinsky – the founder of experimental oncology. Moscow, 1950. 260 p. (in Russian)].
3. Jantschkeff P., Beshay J., Lemarchand T., Obodozie C., Schächtele C., Weber H. Mouse-Derived Isograft (MDI) In Vivo Tumor Models I. Spontaneous

neous sMDI Models: Characterization and Cancer Therapeutic Approaches. *Cancers.* 2019; 11(2): 244. doi: 10.3390/cancers11020244.

4. Guerin M.V., Finisguerra V., van den Eynde B.J., Bercovici N., Trautmann A. Preclinical murine tumor models: A structural and functional perspective. Settleman J., Kawakami Y., eds. *Elife.* 2020; 9: e50740. doi: 10.7554/eLife.50740.

5. Ireson C.R., Alavijeh M.S., Palmer A.M., Fowler E.R., Jones H.J. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *Br J Cancer.* 2019; 121(2): 101–108. doi: 10.1038/s41416-019-0495-5.

6. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Mouse Tumor Models for Advanced Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 4118. doi:10.3390/ijms21114118.
7. Corbett T.H., Valerioti F.A., Baker L.H. Is the P388 murine tumor no longer adequate as a drug discovery model? *Invest New Drugs.* 1987; 5(1): 3–20. doi:10.1007/BF00217664.
8. Long Y., Xie B., Shen H.C., Wen D. Translation Potential and Challenges of In Vitro and Murine Models in Cancer Clinic. *Cells.* 2022; 11(23): 3868. doi: 10.3390/cells11233868.
9. Liu Y., Wu W., Cai C., Zhang H., Shen H., Han Y. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Sig Transduct Target Ther.* 2023; 8(1):160. doi: 10.1038/s41392-023-01419-2.
10. Rygaard J., Povlsen C.O. Heterotransplantation of a human malignant tumour to "Nude" mice. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1969; 77(4): 758–60. doi:10.1111/j.1699-0463.1969.tb04520.x.
11. Liu M., Yang X. Patient-derived xenograft models: Current status, challenges, and innovations in cancer research. *Genes Dis.* 2025; 12(5): 101520. doi: 10.1016/j.gendis.2025.101520.
12. Fernandez J.L., Årbogen S., Sadeghinia M.J., Haram M., Snipstad S., Torp S.H., Einen C., Mühlenpfordt M., Maardalen M., Vikedal K., Davies, C.L. A Comparative Analysis of Orthotopic and Subcutaneous Pancreatic Tumour Models: Tumour Microenvironment and Drug Delivery. *Cancers (Basel).* 2023; 15(22): 5415. doi: 10.3390/cancers15225415.
13. Zhang W., Fan W., Rachagani S., Zhou Z., Lele S.M., Batra S.K., Garrison J.C. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 11117. doi:10.1038/s41598-019-47308-z.
14. Cai Y., Chen T., Liu J., Peng S., Liu H., Lv M., Ding Z., Zhou Z., Li L., Zeng S., Xiao E. Orthotopic Versus Allotopic Implantation: Comparison of Radiological and Pathological Characteristics. *J Magn Reson Imaging.* 2022; 55(4): 1133–40. doi: 10.1002/jmri.27940.
15. Муразов Я.Г., Агацарская Я.В., Крышень К.И. Особенности роста меланомы B16 у мышей C57BL/6 при использовании различных методов получения опухолевого материала и мест трансплантации сингенной опухоли. Российский биотерапевтический журнал. 2024; 23(1): 28–36. [Murazov I.G., Agatsarskaya I.V., Kryshen K.L. B16 melanoma growth characteristic in C57BL/6 mice with various methods of obtaining tumor material and syngeneic tumor transplantation sites. *Russian Journal of Biotherapy.* 2024; 23(1): 28–36. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2024-23-1-28-36. EDN: QNYNBM.
16. Guo J., Cai J., Zhang Y., Zhu Y., Yang P., Wang Z. Establishment of two ovarian cancer orthotopic xenograft mouse models for in vivo imaging: A comparative study. *Int J Oncol.* 2017; 51(4): 1199–208. doi: 10.3892/ijo.2017.4115.
17. Zhang D., Wang Y., Liu L., Li Z., Yang S., Zhao W., Wang X., Liao H., Zhou S. Establishment and evaluation of ectopic and orthotopic prostate cancer models using cell sheet technology. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 381. doi: 10.1186/s12967-022-03575-5.
18. Wang C., Xie G.M., Zhang L.P., Yan S., Xu J.L., Han Y.L., Luo M.J., Gong J.N. High Engraftment and Metastatic Rates in Orthotopic Xenograft Models of Gastric Cancer via Direct Implantation of Tumor Cell Suspensions. *Cancers (Basel).* 2024; 16(4): 759. doi: 10.3390/cancers16040759.
19. Erstad D.J., Sojoodi M., Taylor M.S., Ghoshal S., Razavi A.A., Graham-O'Regan K.A., Bardeesy N., Ferrone C.R., Lanuti M., Caravan P., Tanabe K.K., Fuchs B.C. Orthotopic and heterotopic murine models of pancreatic cancer and their different responses to FOLFIRINOX chemotherapy. *Dis Model Mech.* 2018; 11(7): dmm034793. doi:10.1242/dmm.034793.
20. Wang J., Liu X., Ji J., Luo J., Zhao Y., Zhou X., Zheng J., Guo M., Liu Y. Orthotopic and Heterotopic Murine Models of Pancreatic Cancer Exhibit Different Immunological Microenvironments and Different Responses to Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022; 13: 863346. doi:10.3389/fimmu.2022.863346.
21. Aisenbrey E.A., Murphy W.L. Synthetic alternatives to Matrigel. *Nat Rev Mater.* 2020; 5(7): 539–51. doi: 10.1038/s41578-020-0199-8.
22. Geraghty R.J., Capes-Davis A., Davis J.M., Downward J., Freshney R.I., Knezevic I., Lovell-Badge R., Masters J.R., Meredith J., Stacey G.N., Thraves P., Vias M.; Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *Br J Cancer.* 2014; 111(6): 1021–46. doi: 10.1038/bjc.2014.166.
23. Stribbling S.M., Beach C., Ryan A.J. Orthotopic and metastatic tumour models in preclinical cancer research. *Pharmacol Ther.* 2024; 257: 108631. doi:10.1016/j.pharmthera.2024.108631.
24. Thorel L., Morice P.M., Paysant H., Florent R., Babin G., Thomine C., Perréard M., Abeillard E., Giffard F., Brotin E., Denoyelle C., Villenet C., Sebda S., Briand M., Joly F., Dolivet E., Goux D., Blanc-Fournier C., Jeanne C., Villedieu M., Meryet-Figuière M., Figeac M., Poulain L., Weiswald L.B. Comparative analysis of response to treatments and molecular features of tumor-derived organoids versus cell lines and PDX derived from the same ovarian clear cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023; 42(1): 260. doi: 10.1186/s13046-023-02809-8.
25. Zhang Y., Zhang G.L., Sun X., Cao K.X., Ma C., Nan N., Yang G.W., Yu M.W., Wang X.M. Establishment of a murine breast tumor model by subcutaneous or orthotopic implantation. *Oncol Lett.* 2018; 15(5): 6233–40. doi:10.3892/ol.2018.8113.
26. Murakami T., Zhang Y., Wang X., Hiroshima Y., Kasashima H., Yashiro M., Hirakawa K., Miwa A., Kiyuna T., Matsuyama R., Tanaka K., Bouvet M., Endo I., Hoffman R.M. Orthotopic Implantation of Intact Tumor Tissue Leads to Metastasis of OCUM-2MD3 Human Gastric Cancer in Nude Mice Visualized in Real Time by Intravital Fluorescence Imaging. *Anticancer Res.* 2016; 36(5): 2125–30.
27. Rao Q., You A., Guo Z., Zuo B., Gao X., Zhang T., Du Z., Wu C., Yin H. Intrahepatic Tissue Implantation Represents a Favorable Approach for Establishing Orthotopic Transplantation Hepatocellular Carcinoma Mouse Models. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0148263. doi:10.1371/journal.pone.0148263.
28. Huo K.G., D'Arcangelo E., Tsao M.S. Patient-derived cell line, xenograft and organoid models in lung cancer therapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(5): 2214–32. doi:10.21037/tlcr.2020.154.
29. Hu H.T., Wang Z., Kim M.J., Jiang L.S., Xu S.J., Jung J., Lee E., Park J.H., Bakheet N., Yoon S.H., Kim K.Y., Song H.Y., Chang S. The Establishment of a Fast and Safe Orthotopic Colon Cancer Model Using a Tissue Adhesive Technique. *Cancer Res Treat.* 2021; 53(3): 733–43. doi:10.4143/crt.2020.494.
30. Xu Z.T., Ding H., Fu T.T., Zhu Y.L., Wang W.P. A Nude Mouse Model of Orthotopic Liver Transplantation of Human Hepatocellular Carcinoma HCCLM3 Cell Xenografts and the Use of Imaging to Evaluate Tumor Progression. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 8694–703. doi:10.12659/MSM.917648.
31. Hage C., Hoves S., Ashoff M., Schandl V., Hört S., Rieder N., Heichinger C., Berrera M., Ries C.H., Kiessling F., Pöschinger T. Characterizing responsive and refractory orthotopic mouse models of hepatocellular carcinoma in cancer immunotherapy. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0219517. doi: 10.1371/journal.pone.0219517.
32. Gan W., He Y.M., Hu F.L., Xu B., Liu Y.K., Wang A.J., He Y.Q., Zou G.W. Establishment of an orthotopic model of lung cancer by transthoracic lung puncture using tumor fragments. *J Thorac Dis.* 2023; 15(4): 2012–21. doi: 10.21037/jtd-23-439.
33. Tovar E.A., Essenburg C.J., Graveel A.C. In vivo Efficacy Studies in Cell Line and Patient-derived Xenograft Mouse Models. *Bio Protoc.* 2017; 7(1): e2100. doi: 10.21769/BioProtoc.2100.
34. Hwang H.K., Murakami T., Kiyuna T., Kim S.H., Lee S.H., Kang C.M., Hoffman R.M., Bouvet M. Splenectomy is associated with an aggressive tumor growth pattern and altered host immunity in an orthotopic syngeneic murine pancreatic cancer model. *Oncotarget.* 2017; 8(51): 88827–34. doi: 10.18632/oncotarget.21331.
35. Nishino H., Hollandsworth H.M., Sugisawa N., Yamamoto J., Tashiro Y., Inubushi S., Hamada K., Sun Y.U., Lim H., Amirfakhri S., Filemoni F., Hoffman R.M., Bouvet M. Sutureless Surgical Orthotopic Implantation Technique of Primary and Metastatic Cancer in the Liver of Mouse Models. *In Vivo.* 2020; 34(6): 3153–57. doi: 10.21873/invivo.12149.
36. Zhang X., Li F., Yang H., Xu H., Wang A., Jia Q., Zhang L., Liu L. A novel simple suture method for establishing an orthotopic pancreatic cancer mouse model: a comparative study with two conventional methods. *Am J Transl Res.* 2024; 16(9): 4422–35. doi: 10.62347/JUDX2512.
37. Wang Y., Xue H., Cutz J.C., Bayani J., Majji N.R., Chen W.G., Goetz L.J., Hayward S.W., Sadar M.D., Gilks C.B., Gout P.W., Squire J.A., Cunha G.R., Wang Y.Z. An orthotopic metastatic prostate cancer model in SCID mice via grafting of a transplantable human prostate tumor line. *Lab Invest.* 2005; 85(11): 1392–404. doi: 10.1038/labinvest.3700335.
38. Chen W., Chen W.M., Chen S.X., Jiang L., Shu G.G., Yin Y.X., Quan Z.P., Zhou Z.Y., Shen M.J., Qin Y.T., Yang C.L., Su X.J., Kang M. Establishment of a visualized mouse orthotopic xenograft model of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2024; 25(1): 2382531. doi: 10.1080/15384047.2024.2382531.
39. Leggat P.A., Smith D.R., Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg.* 2007; 77(4): 209–13. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04020.x.
40. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 2010; 53: 33–79.
41. De Vleeschauwer S.I., van de Ven M., Oudin A., Debussche K., Connor K., Byrne A.T., Ram D., Rhebergen A.M., Raevs Y.D., Dahlhoff M., Dangles-Marie V., Hermans E.R. OBSERVE: guidelines for the refinement of rodent cancer models. *Nat Protoc.* 2024; 19(9): 2571–96. doi: 10.1038/s41596-024-00998-w.
42. Киблицкая А.А., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Непомнящая Е.М., Златник Е.Ю., Егоров Г.Ю., Лукбанова Е.А., Заикина Е.В., Волкова А.В. Варианты создания гетеротопических и ортотопических PDX-моделей колоректального рака человека. *Бюллетень сибирской*

медицины. 2022; 21(3): 50–58. [Kiblitkaya A.A., Maksimov A.Y., Goncharova A.S., Nepomnyashchaya Ye.M., Zlatnik Ye.Y., Yegorov G.Y., Lukbanova Ye.A., Zaikina Ye.V., Volkova A.V. Variants of creating heterotopic and orthotopic PDX models of human colorectal cancer. Bulletin of Siberian Medicine. 2022; 21(3): 50–58. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-50-58. EDN: UOKYZC.

43. Anker J.F., Mok H., Naseem A.F., Thumbikat P., Abdulkadir S.A. A Bioluminescent and Fluorescent Orthotopic Syngeneic Murine Model of Androgen-dependent and Castration-resistant Prostate Cancer. J Vis Exp. 2018; 133: 57301. doi: 10.3791/57301.

44. Doyle K., Hassan A.E., Sutter M., Rodriguez M., Kumar P., Brown E. Development of a Simple and Reproducible Cell-derived Orthotopic Xenograft Murine Model for Neuroblastoma. In Vivo. 2024; 38(2): 531–38. doi:10.21873/in vivo.13471.

45. Myers M.S., Kosmacek E.A., Chatterjee A., Oberley-Deegan R.E. CT vs. bioluminescence: A comparison of imaging techniques for orthotopic prostate tumors in mice. PLOS ONE. 2022; 17(11): e0277239. doi: 10.1371/journal.pone.0277239.

46. Colin D.J., Bejuy O., Germain S., Triponez F., Serre-Beinier V. Implantation and Monitoring by PET/CT of an Orthotopic Model of Human Pleural Mesothelioma in Athymic Mice. J Vis Exp. 2019; (154): e60272. doi: 10.3791/60272.

47. Baker M. Whole-animal imaging: The whole picture. Nature. 2010; 463(7283): 977–80. doi:10.1038/463977a.

Поступила/Received 13.05.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 09.06.2025

Принята к публикации/Accepted 21.11.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Муразов Ярослав Геннадьевич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории онкофармакологии и канцерогенеза, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (г.п. Кузьмоловский, Россия). SPIN-код: 2770-5375. Researcher ID (WOS): AAY-9767-2021. Author ID (Scopus): 53863794000. ORCID: 0000-0002-6573-3112.

Ковалева Мария Александровна, кандидат биологических наук, руководитель научно-методической группы, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (г.п. Кузьмоловский, Россия). SPIN-код: 3249-0064. Author ID (Scopus): 36523050900. ORCID: 0000-0002-0740-9357.

Крышень Кирилл Леонидович, кандидат биологических наук, заместитель директора по науке, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (г.п. Кузьмоловский, Россия). SPIN-код: 5650-2840. ORCID: 0000-0003-1451-7716.

Макарова Марина Николаевна, доктор медицинских наук, директор, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (г.п. Кузьмоловский, Россия). SPIN-код: 2479-7871. Author ID (Scopus): 22951358800. ORCID: 0000-0003-3176-6386.

Макаров Валерий Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (г.п. Кузьмоловский, Россия). SPIN-код: 5279-6329. Researcher ID (WOS): F-8746-2016. Author ID (Scopus): 7401690256. ORCID: 0000-0002-2447-7888.

ВКЛАД АВТОРОВ

Муразов Ярослав Геннадьевич: идея, оригинальный текст статьи.

Ковалева Мария Александровна: редактирование и переработка текста статьи.

Крышень Кирилл Леонидович: редактирование текста статьи.

Макарова Марина Николаевна: редактирование статьи, критические замечания.

Макаров Валерий Геннадьевич: критические замечания.

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

Iaroslav G. Murazov, PhD, Head of Laboratory of Oncopharmacology and Carcinogenesis, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy” (Kuzmolovskiy t.s., Russia). Researcher ID (WOS): AAY-9767-2021. Author ID (Scopus): 53863794000. ORCID: 0000-0002-6573-3112.

Maria A. Kovaleva, PhD, Head of the scientific and methodological group, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy” (Kuzmolovskiy t.s., Russia). Author ID (Scopus): 36523050900. ORCID: 0000-0002-0740-9357.

Kirill L. Kryshen, PhD, Deputy Director for Science, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy” (Kuzmolovskiy t.s., Russia). ORCID: 0000-0003-1451-7716.

Marina N. Makarova, MD, DSc, Director, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy” (Kuzmolovskiy t.s., Russia). Author ID (Scopus): 22951358800. ORCID: 0000-0003-3176-6386.

Valery G. Makarov, MD, DSc, Professor, Scientific Supervisor, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy” (Kuzmolovskiy t.s., Russia). Researcher ID (WOS): F-8746-2016. Author ID (Scopus): 7401690256. ORCID: 0000-0002-2447-7888.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Iaroslav G. Murazov: idea, original draft of the manuscript.

Maria A. Kovaleva: editing and revising of the manuscript.

Kirill L. Kryshen: editing of the manuscript.

Marina N. Makarova: editing of the manuscript, critical revision.

Valery G. Makarov: critical revision.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-173-182
УДК: 618.19-006



Для цитирования: Бересток Т.С., Ермощенко М.В., Галкин В.Н., Семенова А.Б., Диденко В.В., Шата-
лов В.Г., Исаева О.И., Богатырёва М.А., Старцева О.И., Эминова К.Р. Редкое новообразование молоч-
ной железы: клинический случай аденомиоэпителиомы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 173–182. – doi:
10.21294/1814-4861-2025-24-6-173-182

For citation: Berestok T.S., Ermoshchenkova M.V., Galkin V.N., Semenova A.B., Didenko V.V., Shatalov V.G.,
Isaeva O.I., Bogatyreva M.A., Startseva O.I., Eminova K.R. Adenomyoepithelioma of the breast: a case report. Siberian
Journal of Oncology. 2025; 24(6): 173–182. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-173-182

РЕДКОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АДЕНОМИОЭПИТЕЛИОМЫ

Т.С. Бересток¹, М.В. Ермощенко^{1,2}, В.Н. Галкин^{1,2}, А.Б. Семенова¹,
В.В. Диденко¹, В.Г. Шаталов¹, О.И. Исаева¹, М.А. Богатырёва¹,
О.И. Старцева^{1,2}, К.Р. Эминова²

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Россия, 115446, г. Москва, Коломенский пр-д, 4

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Россия, 119435, г. Москва, Большая Пироговская ул., 2/4

Аннотация

Актуальность. Аденомиоэпителиома молочной железы – редкая доброкачественная опухоль, харак-
теризующаяся двухфазной пролиферацией эпителиальных и миоэпителиальных клеток долькового
и протокового компонентов молочной железы. Несмотря на доброкачественную природу, аденомио-
эпителиома может подвергаться злокачественной трансформации, что делает раннюю диагностику и
вовремя начатое лечение особенно актуальными. В настоящее время нет установленных клинических,
рентгенологических и морфологических критериев для раннего выявления этого типа опухоли, что
затрудняет диагностику и требует гистологического исследования опухоли. **Описание клинического
случая.** Пациентка С., 39 лет, обратилась в Онкологический центр № 1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»
по поводу новообразования молочной железы, выявленного при плановом обследовании. По данным
ультразвукового исследования было предположено наличие фиброаденомы. При гистологическом
исследовании трепан-биоптата опухоли была диагностирована аденомиоэпителиома. Пациентке вы-
полнена секторальная резекция правой молочной железы, гистологические и иммуногистохимические
исследования операционного материала подтвердили диагноз аденомиоэпителиомы. **Заключение.**
Аденомиоэпителиома молочной железы – редкая опухоль с уникальными гистологическими характе-
ристиками. Диагноз устанавливают на основании гистологического и иммуногистохимического исследо-
вания. Основным методом лечения является хирургический. Необходимы дальнейшие исследования
для изучения патогенеза.

Ключевые слова: аденомиоэпителиома молочной железы, секторальная резекция, рак молочной
железы, иммуногистохимическое исследование.

ADENOMYOEPITHELIOMA OF THE BREAST: A CASE REPORT

T.S. Berestok¹, M.V. Ermoshenkova^{1,2}, V.N. Galkin^{1,2}, A.B. Semenova¹,
V.V. Didenko¹, V.G. Shatalov¹, O.I. Isaeva¹, M.A. Bogatyreva¹, O.I. Startseva^{1,2},
K.R. Eminova²

¹S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health

18A, Zagorodnoe shosse, Moscow, 117152, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

8-2, Trubetskaya St., Moscow, 119992, Russia

Abstract

Background. Adenomyoepithelioma of the breast is a rare benign tumor characterized by biphasic proliferation of epithelial and myoepithelial cells of the lobular and ductal components of the breast. Although benign, adenomyoepithelioma has a potential for malignant transformation; therefore its early detection is crucial. Currently, there are no established clinical, radiological and morphological criteria for early detection of this type of tumor, which can complicate diagnosis and requires histological examination of the tumor. **Description of the clinical case.** A 39-year-old female patient presented to the Oncology Center No. 1 of the S.S. Yudin Clinical Hospital with the breast neoplasm detected during a routine examination. Ultrasound examination showed fibroadenoma. Histological examination of the trepan biopsy specimen revealed adenomyoepithelioma. The patient underwent a sectoral resection of the right breast. Histology and immunohistochemistry confirmed the diagnosis of adenomyoepithelioma. **Conclusion.** Breast adenomyoepithelioma is a rare tumor diagnosed by histology/immunohistochemistry, with surgery as a main treatment. Further research is needed to study the pathogenesis.

Key words: adenomyoepithelioma of mammary gland, sectoral resection, breast cancer, immunohistochemical examination.

Введение

Согласно современной классификации, опухоли молочной железы подразделяют на эпителиальные, мезенхимальные, фиброэпителиальные, опухоли соска, злокачественные лимфомы, метастатические опухоли и опухоли молочной железы у мужчин [1]. Аденомиоэпителиома молочной железы – редкий вид доброкачественной опухоли, которая развивается преимущественно у женщин, при этом в настоящее время, по данным В. Gafton et al., зарегистрировано только 2 случая у мужчин [1, 2]. Обычно аденомиоэпителиомы встречаются у лиц старше 60 лет, однако известны случаи выявления опухоли у более молодых пациенток, в мировой литературе зарегистрированы случаи аденомиоэпителиом в широком возрастном диапазоне (16–86 лет) [3]. Так, в отечественной литературе описан редкий случай доброкачественной аденомиоэпителиомы у 16-летней пациентки [4]. Гистологически аденомиоэпителиома характеризуется пролиферацией эпителиальных и миоэпителиальных клеток долькового и протокового компонентов молочной железы, поэтому данный вид опухоли относится к подтипу эпителиально-миоэпителиальных опухолей молочной железы [1]. В 2021 г. E. Rakha et al. уточнили классификацию этого типа опухоли, разделив ее на подтипы: доброкачественную, атипичную и злокачественную аденомиоэпителиому [5]. В настоящее время клинические, рентгенологические и гистологические данные для диагностики заболевания ограничены и не являются специфич-

ными. В большинстве случаев аденомиоэпителиома проявляется как безболезненное, плотное, хорошо отграниченное образование в виде узла, с нечеткими краями, в среднем до 2 см в диаметре. Боль и дискомфорт встречаются редко и обычно связаны с большими размерами опухоли или воспалительными изменениями. На маммограмме аденомиоэпителиома часто представлена как хорошо отграниченное, овальное, плотное образование, иногда с микрокальцинатами, а ультразвуковое исследование молочных желез показывает неоднородное гипоехогенное или смешанное эхогенное образование с четкими или нечеткими границами, как правило, без признаков васкуляризации. Патологоанатомическая диагностика аденомиоэпителиомы молочной железы является сложной задачей из-за гетерогенности опухоли, ряда гистологических паттернов и недостаточного объема материала при заборе трепан-биоптата, поэтому довольно часто одной биопсии недостаточно для установки точного диагноза аденомиоэпителиомы [6–8]. Основной тактикой лечения доброкачественных и злокачественных аденомиоэпителиом является хирургическая в объеме удаления опухоли с широкими краями резекции (wide excision) в пределах здоровых тканей [9–13].

Для определения злокачественной трансформации используют морфологические признаки, такие как ядерная атипия, высокая митотическая активность, некрозы и инфильтративный тип роста. Однако нет четких клинических критериев,

позволяющих отличить доброкачественные и злокачественные аденомиоэпителиомы, что затрудняет первичную диагностику заболевания [14]. Аденомиоэпителиому трудно отличить от других доброкачественных опухолей молочной железы, таких как внутритротоковая папиллома, канальцевая аденома и склерозирующий аденоз, и злокачественных новообразований; окончательный диагноз устанавливают патоморфологически [15–17]. Из-за редкости заболевания точные частота и распространенность остаются неясными, и большая часть информации в данной статье получена из обзоров об отдельных небольших сериях клинических случаев.

В данной статье представлены обзор литературы о диагностических методах, вариантах лечения и прогностических факторах аденомиоэпителиомы молочной железы, а также клинический случай.

Обзор литературы

Морфологический метод является стандартом диагностики аденомиоэпителиомы, однако в некоторых работах сообщается о половине неподтвержденных случаев аденомиоэпителиом по результатам планового гистологического исследования операционного материала [6, 13]. Согласно классификации опухолей молочной железы ВОЗ, аденомиоэпителиома (АМЕ) – новообразование с эпителиально-миоэпителиальной пролиферацией (обычно доброкачественное), характеризующееся небольшими, выстланными эпителием пространствами с клетками внутреннего просвета протоков и пролиферацией непостоянно увеличенных и отчетливо заметных люминальных миоэпителиальных клеток [1].

Y. Fukudome et al. представили опыт диагностики доброкачественной аденомиоэпителиомы у двух пациенток [6]. Авторы не могли полностью исключить диагноз карциномы молочной железы у пациенток, в связи с чем была выполнена диагностическая секторальная резекция молочной железы. По результатам планового гистологического исследования операционного материала не было выявлено признаков злокачественности ни в протоковых эпителиальных, ни в миоэпителиальных клетках. На основании данных морфологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз доброкачественной аденомиоэпителиомы. E. El-Helou et al. сообщили о клиническом случае аденомиоэпителиомы у пациентки 66 лет [3]. По данным инструментального исследования обнаружено образование мягких тканей, размерами 18×7×15 мм, по результатам трепан-биопсии – фиброаденома молочной железы. Пациентке выполнена мастэктомия. При плановом гистологическом исследовании диагностирована аденомиоэпителиома. S. Jayakar et al. описали случай пациентки 35 лет [18]. По данным УЗИ в правой молочной железе выявлено четко очерченное гете-

рогенное гиперэхогенное образование, размерами 28×37 мм, с признаками кровотока, клинически и цитологически соответствующее фиброаденоме. Выполнена секторальная резекция молочной железы, при плановом гистологическом исследовании выявлена доброкачественная опухоль, состоящая из пролиферации эпителиальных и миоэпителиальных клеток (аденомиоэпителиома), признаков атипии или злокачественности не обнаружено. Для дифференциации доброкачественных и злокачественных форм необходимо использование иммуногистохимического исследования (ИГХ). Такие маркеры, как p63, гладкомышечный актин (SMA) и цитокератины, обычно используют для идентификации миоэпителиальных и эпителиальных компонентов [15–17].

Злокачественная аденомиоэпителиома (АМЕ-М) – аденомиоэпителиома с карциномой, при которой злокачественное образование может возникать из просветных эпителиальных, или из миоэпителиальных компонентов, или из обоих типов клеток. Когда злокачественными являются как эпителиальные, так и миоэпителиальные компоненты, используют термин «эпителиально-миоэпителиальная карцинома». АМЕ-М может демонстрировать широкий спектр морфологических признаков. При АМЕ со злокачественным изменением просвета и/или миоэпителиального компонента распознают гистологический вид АМЕ, при этом переход в карциному наблюдается в виде цитологической атипии, увеличения митозов и некроза в злокачественном компоненте. Когда злокачественная трансформация затрагивает в основном эпителиальный компонент, она может включать признаки инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, инвазивной дольковой карциномы и карцином особых типов. Когда злокачественная трансформация включает миоэпителиальный компонент, преобладают признаки миоэпителиокарциномы; такие случаи характеризуются чрезмерным ростом веретенообразных или эпителиоидных миоэпителиальных клеток с прозрачной или эозинофильной цитоплазмой, ядерной атипией и частыми митотическими фигурами. Нередко инвазивный компонент карциномы относится к метапластическому типу. Некоторые авторы сообщали о плоскоклеточном раке, аденосквамозной карциноме низкой степени злокачественности, веретеноклеточном раке, карциносаркоме и матрикс-продуцирующей карциноме [1].

E.H. Belhaddad et al. представили клинический пример пациентки 34 лет, у которой при УЗИ молочных желез выявлено гипоэхогенное образование с дольчатыми краями без кальцинатов, размерами 20×20×15 мм [9]. По результатам гистологического исследования обнаружена опухоль с двухкомпонентной пролиферацией эпителиальных и миоэпителиальных клеток. Результаты ИГХ-

исследования показали положительную реакцию на SMA, p63, цитокератин 14+, цитокератин 5+ (миоэпителиальный компонент) и AE 1/3 (эпителиальный компонент). Гормональные рецепторы (RE, RP) и Her2/neu не обнаружены. Авторы предварительно диагностировали аденомиоэпителиому, выполнена секторальная резекция молочной железы, по данным гистологического исследования операционного материала диагноз подтвержден. После 2 лет наблюдения признаков рецидива и прогрессирования заболевания не обнаружено.

В большинстве случаев аденомиоэпителиомы представляют собой доброкачественные новообразования, но имеется риск появления новой опухоли после хирургического лечения или, реже, злокачественной трансформации через 6 мес – 5 лет [10, 19]. Установлено, что оба компонента опухоли, как миоэпителиальный, так и эпителиальный, могут подвергаться злокачественной трансформации как отдельно, так и одновременно [13, 20]. G. Oda et al. [21] приводят клинический случай 53-летней пациентки через 2 года после хирургического лечения по поводу доброкачественной аденомиоэпителиомы правой молочной железы в объеме секторальной резекции. По результатам планового гистологического исследования диагностировано повторное развитие аденомиоэпителиомы с пролиферацией. Злокачественная трансформация была определена вследствие выявления ядерной атипии, высокого количества митозов (приблизительно 10/10 полей высокой мощности) и инвазивного роста образования, R0. Через 8 мес пациентка повторно обратилась с жалобами на образование в зоне резекции. Выполнена повторная операция, по результатам планового гистологического исследования операционного материала обнаружен рецидив аденомиоэпителиомы со злокачественной трансформацией и плоскоклеточной дифференцировкой.

Среди отечественных публикаций также имеются данные о злокачественной трансформации новообразований молочной железы, наблюдаемых в течение длительного периода. Л.Х. Мухмаматгалеева и соавт. [22] описали случай рецидивирующего течения опухоли молочной железы, гистологический фенотип которой трансформировался из доброкачественной фиброаденомы в злокачественную аденомиоэпителиому. В связи с агрессивным и рецидивирующим течением пациентке выполнена мастэктомия справа. По результатам планового гистологического и ИГХ-исследования выявлен рост злокачественной веретеноклеточной неоплазии с участками некроза и патологическими митозами; отмечалась положительная экспрессия маркера SMA, индекс пролиферации Ki67 составил 15 %.

При обнаружении опухолевого роста в краях резекции рекомендована реоперация (мастэктомия или ререзекция краев). Для злокачественной аденомиоэпителиомы в зависимости от размеров опухоли и факторов прогноза по данным гистоло-

гического и ИГХ-исследований может быть показано адъювантное лечение: лекарственная или лучевая терапия, однако каждый случай рекомендовано рассматривать индивидуально [15]. Исследование W. Naque et al. [11], которое включало 110 больных, продемонстрировало, что 5-летняя общая выживаемость у всех пациенток со злокачественной аденомиоэпителиомой составила 74,4 %. Из 110 случаев адъювантная лекарственная терапия применена в 26 %, гормональная – в 8 % и лучевая – в 36 % без улучшения общей выживаемости, поэтому вопрос о целесообразности адъювантной терапии остается дискуссионным.

Злокачественная аденомиоэпителиома характеризуется высоким риском отдаленного метастазирования в легкие, щитовидную железу, кости и головной мозг [10, 16, 19]. Регионарное метастазирование встречается редко и описано только в одном исследовании [15]. В связи с этим некоторые авторы пришли к выводу, что при выявлении злокачественной аденомиоэпителиомы предпочтительнее будет выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла [3, 16, 23]. В исследовании K. Moro et al. [10] пациентке 64 лет с доброкачественной аденомиоэпителиомой левой молочной железы выполнена секторальная резекция, при морфологическом исследовании получены данные о злокачественной опухоли. Пациентке выполнена мастэктомия, и при ИГХ-исследовании (Ki67 – 44 %, экспрессия p53) диагностирована злокачественная аденомиоэпителиома. Через 8 мес обнаружены метастазы в легких. Проведено 9 курсов полихимиотерапии по схеме FEC с последующей лобэктомией, и через 9 мес выявлены множественные метастазы в легкие, правую почку, правый надпочечник, яичники и брюшную полость. Следующая линия лекарственной терапии эрибулином показала неэффективность, с последующим летальным исходом. При вскрытии выявлены метастазы в миокарде, почках и головном мозге.

Z. Zhang et al. [24] описали клинический случай пациентки 64 лет, обратившейся с жалобами на безболезненное образование в левой молочной железе, существующее в течение года с быстрыми темпами роста в последние 6 мес и диаметром по данным маммографии – 4 см. Выполнена резекция левой молочной железы, и по результатам планового гистологического исследования обнаружена протоковая карцинома *in situ*, в связи с чем выполнена мастэктомия с определением сторожевого лимфатического узла. При гистологическом исследовании молочной железы диагностирована низкодифференцированная злокачественная аденомиоэпителиома с локальной микроинвазией (0,1 см), злокачественной дегенерацией миоэпителия в опухоли и хорошо видимыми митотическими фигурами. В течение 1 года наблюдения рецидива и прогрессирования заболевания не было. P. Parikh et al. [25] представлено клиническое на-

блюдение 7 пациенток от 33 до 82 лет, из которых только у одной больной, 62 лет, при плановом обследовании обнаружена аденомиоэпителиома с карциномой. При гистологическом исследовании трепан-биоптата обнаружена картина атипичного эпителиально-миоэпителиального новообразования. Выполнена секторальная резекция молочной железы, при гистологическом исследовании операционного материала диагностирована злокачественная аденомиоэпителиома R0, по данным ИГХ – тройного негативного типа. Было рекомендовано комплексное лечение с включением лекарственной и лучевой терапии. Пациентка отказалась от лечения, и за период наблюдения прогрессирования заболевания выявлено не было.

В ретроспективном исследовании Н.М.А. Alqudaihi et al. [16] отобрано 15 пациенток, среди которых у 40 % выявлены доброкачественные новообразования по результатам гистологического исследования трепан-биоптатов. Однако по результатам планового гистологического исследования операционного материала у всех 15 пациенток диагностирована аденомиоэпителиома с карциномой. Пять (45,5 %) из 11 случаев были тройными негативными опухолями. Авторы считают, что такие нетипичные признаки, как выраженный ядерный плеоморфизм, митотическая активность, некроз, инвазивный рост 1 из 2 компонентов поражения, могут не проявляться при гистологическом исследовании трепан-биоптата, поэтому рекомендовано исследование опухоли полностью.

Клинический случай

Представлен клинический случай пациентки, 39 лет, находящейся на обследовании в Онкологическом центре № 1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» по поводу опухолевидного образования в правой молочной железе, диагностированного как доброкачественная аденомиоэпителиома.

Из анамнеза известно, что впервые опухоль была обнаружена при плановом диспансерном обследовании. В марте 2024 г. по месту жительства выполнено УЗИ молочных желез, при котором обнаружены признаки фиброзно-кистозной мастопатии и предположительно фиброаденомы правой молочной железы на 12 часах условного циферблата, размерами 6×3 мм. Рекомендовано наблюдение. Однако для дальнейшего обследования и лечения пациентка самостоятельно обратилась в Онкологический центр № 1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Объективно молочные железы симметричные, № 2, птоз I степени. Кожные покровы, сосково-ареоларные комплексы с обеих сторон не изменены, выделений из сосков нет. В правой молочной железе на границе верхних квадрантов при глубокой пальпации нечетко определялась зона уплотнения, диаметром 1 см (расценено как непальпируемое образование), смещаемая по отношению к окружающим тканям, безболезненная при пальпации.

Регионарные лимфатические узлы пальпаторно не увеличены.

При УЗИ молочных желез через 4 мес после первичного обследования: BI-RADS-4a справа, BI-RADS-2 слева. Эхо-картина фиброзно-кистозных изменений молочных желез с преобладанием железистой ткани. В правой молочной железе на 12 часах условного циферблата определяется гипоехогенное образование овальной формы с четким ровным контуром, размерами 1,0×0,4 см, периферическим кровотоком, предположительно фиброаденома, отмечен некоторый рост в динамике от марта 2024 г., выполнена трепан-биопсия. Аксиллярные лимфатические узлы с сохраненной дифференцировкой (рис. 1, 2).

Обзорная маммография молочных желез в 2 проекциях через 4 мес после первичного обследования: в правой молочной железе визуализируются единичные мелкие тени кистозного характера, рассеянные кальцинаты. Отдельные узловые образования, зоны асимметрии строения и перестрой-

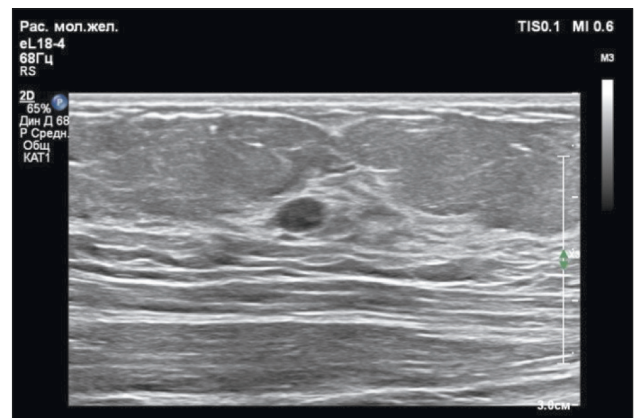


Рис. 1. УЗ-картина гипоехогенного образования на границе верхних квадрантов правой молочной железы.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Ultrasound image of hypoechoic lesion at the border of the upper quadrants of the right breast. Note: created by the authors

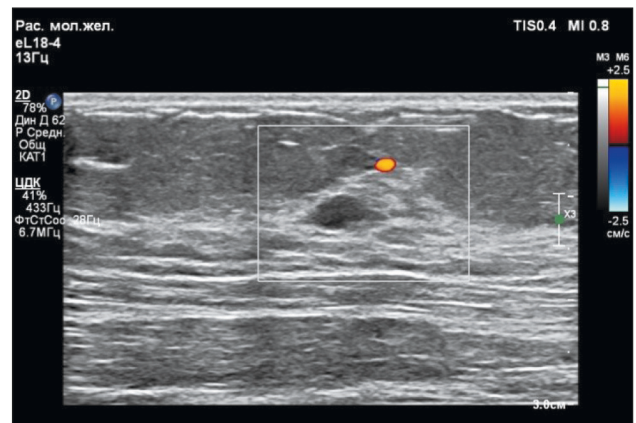


Рис. 2. Допплеровское картирование: демонстрация периферического кровотока.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Doppler mapping: demonstration of peripheral blood flow. Note: created by the authors

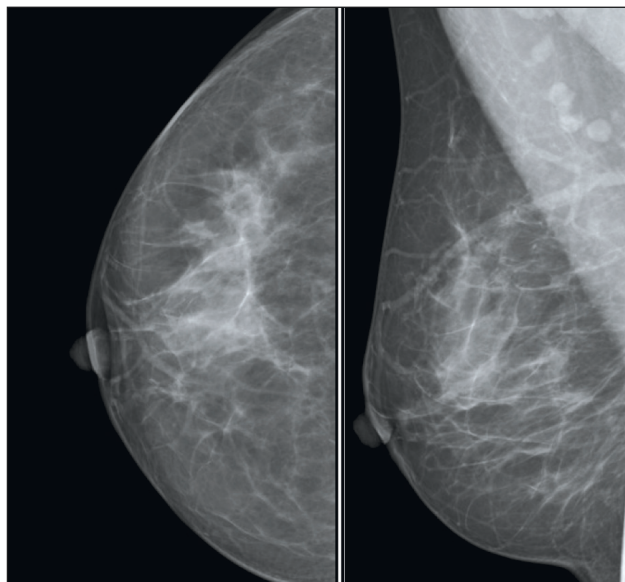


Рис. 3. Маммограммы в прямой и косой проекциях.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Mammograms in straight and oblique projections.
Note: created by the authors

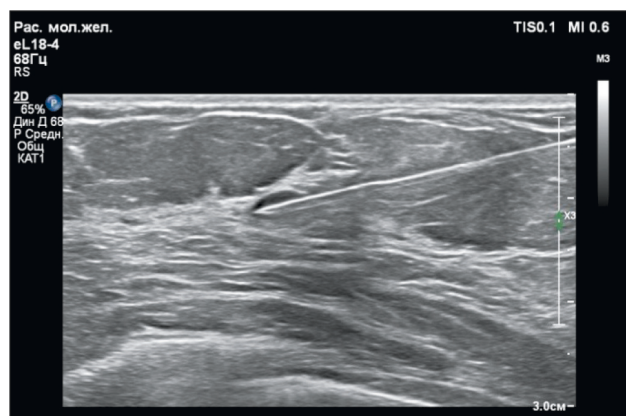


Рис. 5. УЗ-картина локализационной иглы в проекции опухоли.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Ultrasound image of the needle's location in the projection of the tumor. Note: created by the authors

ки структуры не определяются. Аксиллярные лимфатические узлы визуализируются с жировыми воротами, в видимой части аксиллярная область без особенностей. Rg-картина остаточных фиброзно-кистозных изменений обеих молочных желез. BI-RADS-2 слева и справа (рис. 3).

По данным патологоанатомического исследования трепан-биоптата опухоли определялись фрагменты молочной железы с нарушенной архитектоникой за счёт разрастания опухоли, состоящей из плотно расположенных клеток с округлыми и овальными гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, окруженными гиперпластическими миоэпителиальными клетками. Митотическая активность не определяется. Опухолевые клетки формируют трабекулярные и тубулярные структуры. Строма опухоли умеренно выражена, с очаговым гиалинозом. Заключение: морфологи-

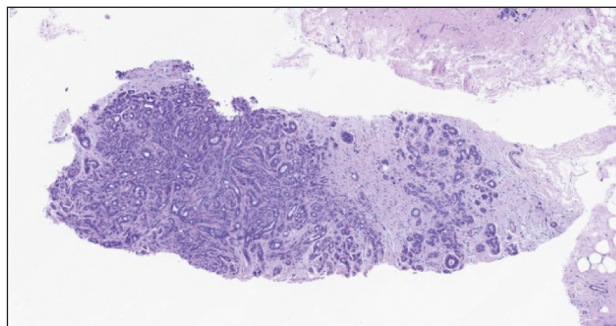


Рис. 4. Микрофото. Аденомиоэпителиома молочной железы, ×20. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Microphoto. Breast adenomyoepithelioma, ×20.
Note: created by the authors

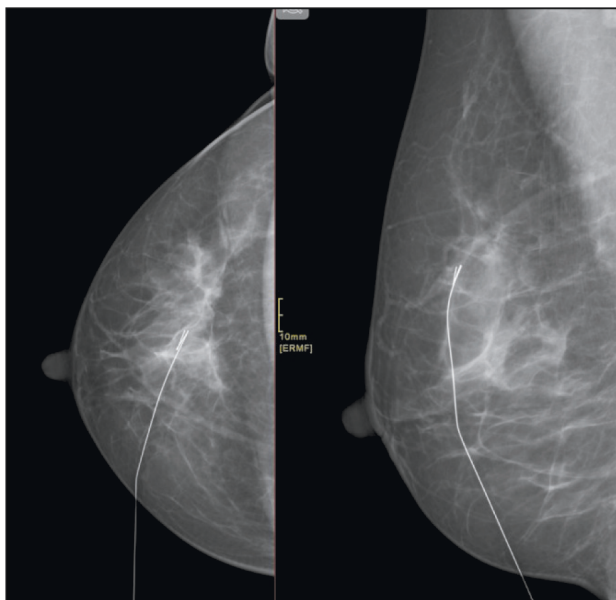


Рис. 6. Маммограммы после внутритканевой УЗ-разметки образования, в проекции установленной локализационной иглы образование четко не визуализируется.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Mammograms after interstitial ultrasound marking of the lesion; the lesion is not clearly visualized in the projection of the needle's location. Note: created by the authors

ческая картина соответствует аденомиоэпителиоме молочной железы (рис. 4).

Пациентке выполнена предоперационная разметка непальпируемого образования правой молочной железы с установкой локализационной иглы-проводника под УЗИ молочных желез и Rg-контролем (рис. 5, 6). В I онкологическом отделении Онкологического центра № 1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» 13.08.24 выполнена секторальная резекция правой молочной железы. Интраоперационный вид удаленного сектора правой молочной железы с опухолью и локализационной иглой-проводником представлен на рис. 7.

По данным прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала: макроскопически – фрагмент жировой клетчатки, размерами 3×1×3,5 см, на разрезе – участок тяжистой фиброзной ткани, размера-



Рис. 7. Сектор правой молочной железы с опухолью и локализационной иглой. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. The sector of the right breast with tumor and localization needle. Note: created by the authors

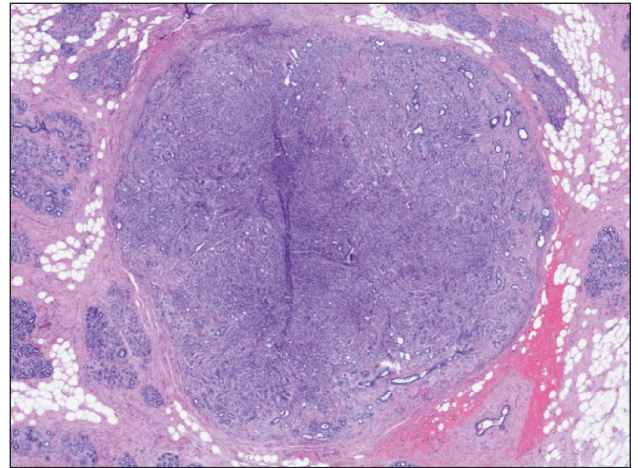


Рис. 8. Микрофото. Доброкачественная аденомиоэпителиома молочной железы, $\times 20$.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 8. Microphoto. Benign adenomyoepithelioma of the breast, $\times 20$. Note: created by the authors

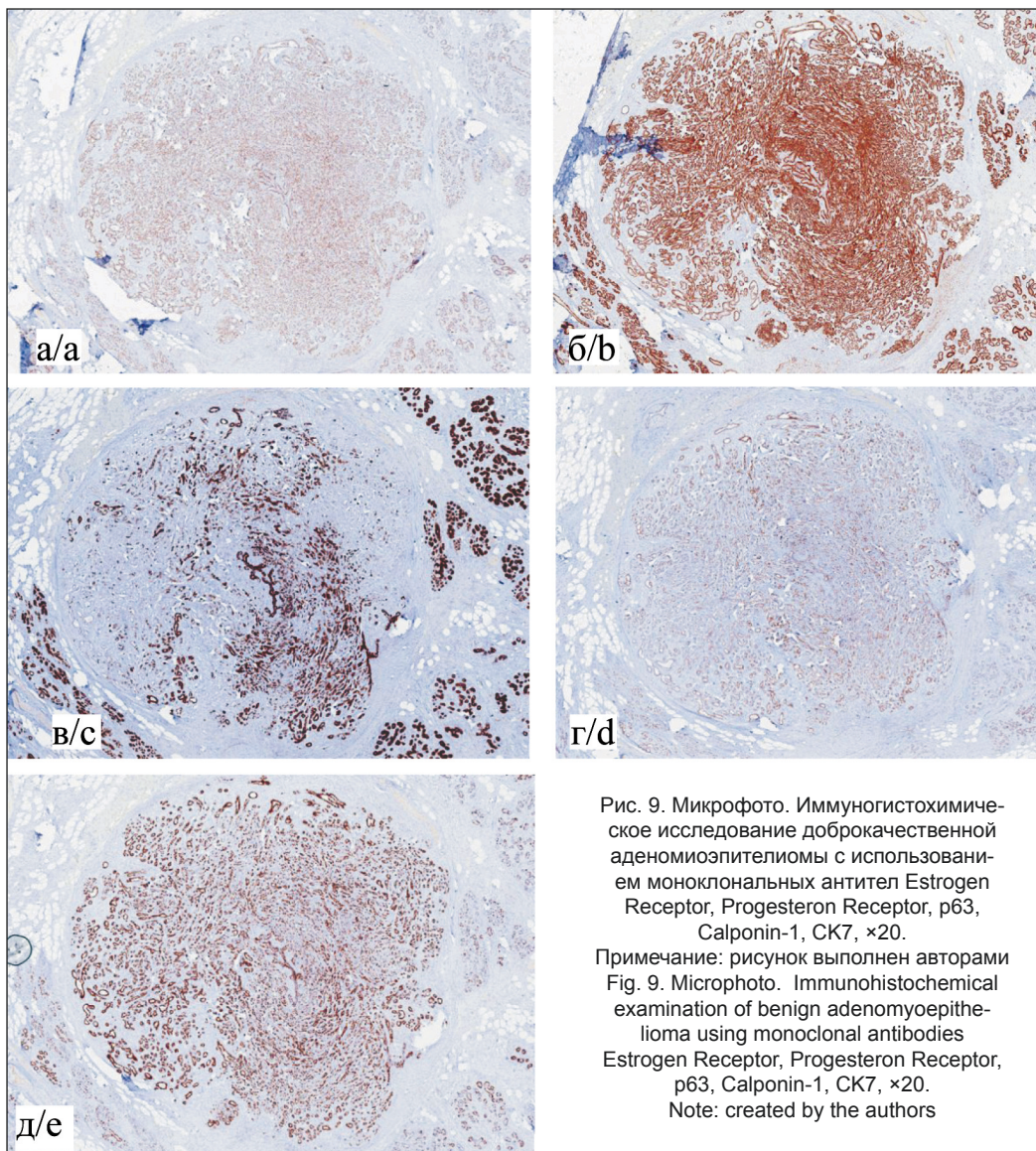


Рис. 9. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование доброкачественной аденомиоэпителиомы с использованием моноклональных антител Estrogen Receptor, Progesteron Receptor, p63, Calponin-1, CK7, $\times 20$.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 9. Microphoto. Immunohistochemical examination of benign adenomyoepithelioma using monoclonal antibodies Estrogen Receptor, Progesteron Receptor, p63, Calponin-1, CK7, $\times 20$.
Note: created by the authors

ми $3 \times 0,9 \times 1,5$ см. Микроскопическое описание: фрагменты молочной железы с наличием множественных дольково-протоковых структур, часть из которых с пролиферацией люминальных и миоэпителиальных клеток. Отмечается фокус хорошо отграниченного от окружающих тканей новообразования, состоящего из плотно расположенных клеток, с округлыми и овальными гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, окруженными гиперпластическими миоэпителиальными клетками, формирующими тубулярные структуры. Митотическая активность достоверно не определяется. Края резекции без опухолевого роста. Заключение: морфологическая картина соответствует аденомиоэпителиоме правой молочной железы; простая протоковая гиперплазия (UDH) эпителия протоков правой молочной железы (рис. 8).

Результаты ИГХ-исследования: на периферии железистых структур, а также в окружающей клеточной строме отмечается выраженная ядерная экспрессия p63 (polyclonal Cell Marque) (рис. 9а) и цитоплазматическая экспрессия Calponin-1 (clone EP798Y Cell Marque) (рис. 9б), что демонстрирует наличие миоэпителиальных клеток. В железистых структурах отмечается выраженная диффузная

цитоплазматическая экспрессия CK7 (clone OV-TL 12/30 Cell Marque) (рис. 9в). В железистых структурах отмечается мозаичная, различной степени выраженности ядерная экспрессия Estrogen Receptor (clone SP-1 Cell Marque Corporation USA + Ventana) (рис. 9г), Progesteron Receptor (clone Y85 Cell Marque Corporation USA) (рис. 9д).

При контрольном ультразвуковом исследовании молочных желез, проведенном через 6 мес, данных за рецидив заболевания не выявлено.

Заключение

Аденомиоэпителиома молочной железы – редкая опухоль с определенными гистологическими особенностями. Диагностика основана на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании всей опухоли. Хирургическое лечение в объеме секторальной резекции в пределах здоровых тканей остается основным видом лечения. После лечения необходимо регулярное наблюдение, комплексное обследование, аналогичное раку молочной железы при выявлении злокачественной природы опухоли. Дальнейшие исследования и публикации новых клинических случаев позволят изучить патогенез, прогнозировать результаты и определить наиболее эффективные методы диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours. Breast Tumors. 5th Edition. 2019. [Internet]. [cited 01.11.2024]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/who-classification-of-breast-tumours-5th-edition?lang=us>.
2. Gafton B., Scripcariu V., Prutianu I., Alexa-Stratulat T., Terinte C., Nicolau A., Moisiuc D., Radu I. Challenges in management of male breast adenomyoepithelioma with malignant behavior: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(43): e17587. doi: 10.1097/MD.00000000000017587.
3. El-Helou E., Terro J.J., Kansoun A., Neaime G.R., Mochairefa H., Ismail N., Naccour J., Zaarour M., Alam H. Breast adenomyoepithelioma, a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 77: 660–63. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.110.
4. Плохова В.А., Поletaева С.В., Юнусова Ю.Р., Зотова Ю.В., Розумный Д.В., Вдовин О.В. Доброкачественная аденомиоэпителиальная опухоль молочной железы: наблюдение у пациентки 16 лет. Клинические, патологоанатомические и юридические аспекты ятрогений, врачебных ошибок и расхождений диагнозов: сборник трудов XI Пленума Российского общества патологоанатомов. Самара, 2019. С. 100–105. [Plokhova V.A., Poletaeva S.V., Yunusova Yu.R., Zotova Yu.V., Rozumny D.V., Vdovin O.V. Benign adenomyoepithelial tumor of the breast: a case report. Clinical, pathological and legal aspects of iatrogenesis, medical errors and diagnostic discrepancies: collected papers of the XI Plenum of the Russian Society of Pathologists. Samara, 2019. pp. 100–105. (in Russian)]. EDN: KKIRYJ.
5. Rakha E., Tan P.H., Ellis I., Quinn C. Adenomyoepithelioma of the breast: a proposal for classification. *Histopathology*. 2021; 79(4): 465–79. doi: 10.1111/his.14380.
6. Fukudome Y., Nagata Y., Yamada Y., Saeki T., Fujikawa T. Two resected cases of benign adenomyoepithelioma. *Surg Case Rep*. 2023; 9(1): 214. doi: 10.1186/s40792-023-01793-7.
7. Lari E.A., Lari A.A., Alsaed T. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 72: 56–58. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.05.061.
8. Intagliata E., Gangi S., Trovato C., Vecchio R., Strazzanti A. Benign adenomyoepithelioma of the breast: Presentation of two rare cases and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 67: 1–4. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.01.010.
9. Belhaddad E.H., Souabni S.A., Nejmaddine K., Oubahha I., Aboulfalah A., Soummami A. Benign adenomyoepithelioma of the breast: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022; 41: 7. doi: 10.11604/pamj.2022.41.7.28654.
10. Moro K., Sakata E., Nakahara A., Hashidate H., Gabriel E., Makino H. Malignant adenomyoepithelioma of the breast. *Surg Case Rep*. 2020; 6(1): 118. doi: 10.1186/s40792-020-00881-2.
11. Haque W., Verma V., Suzanne Klimberg V., Nangia J., Schwartz M., Brian Butler E., Teh B.S. Clinical presentation, national practice patterns, and outcomes of breast adenomyoepithelioma. *Breast J*. 2020; 26(4): 653–60. doi: 10.1111/tbj.13638.
12. Kakkar A., Jangra K., Kumar N., Sharma M.C., Mathur S.R., Deo S.S. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the breast: A rare type of malignant adenomyoepithelioma. *Breast J*. 2019; 25(6): 1273–75. doi: 10.1111/tbj.13463.
13. AlQurashi M., Abdel Hadi M., Binammar A.A., Al Muhanna A., Kusaibi H., Al Shammery E. Adenomyoepithelioma of the Breast: A Report of 3 Cases. *Am J Case Rep*. 2022; 23: e936070. doi: 10.12659/AJCR.936070.
14. Wiens N., Hoffman D.I., Huang C.Y., Nayak A., Tchou J. Clinical characteristics and outcomes of benign, atypical, and malignant breast adenomyoepithelioma: a single institution's experience. *Am J Surg*. 2020; 219(4): 651–54. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.03.026.
15. Kim M.J., Kim C.S., Ju M.J., Park Y.S. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: A rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 59: 111–14. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.04.045.
16. Alqudaihi H.M.A., Lee S.B., Son B.H., Ahn S.H., Lee J.W., Ko B.S., Kim H.J., Chung I.Y., Kim J., Gong G. Clinicopathological characteristics and outcomes of malignant adenomyoepithelioma of the breast: a single institution's experience. *World J Surg Oncol*. 2022; 20(1): 128. doi: 10.1186/s12957-022-02593-3.
17. Zhao Y., Wen W.J., Zhang X.D., An F.X. [Malignant Adenomyoepithelioma of the Breast: Report of One Case and Literature Review]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2024; 46(2): 301–306. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.15759.
18. Jayakar S., Tiwari S., Sri Sai Teja Sampath K., Singh G., Badangi V. Adenomyoepithelioma: A Case Report of a Rare Breast Lump. *Cureus*. 2024; 16(6): e62931. doi: 10.7759/cureus.62931.
19. Watanabe S., Otani T., Iwasa T., Takahama T., Takeda M., Sakai K., Nishio K., Ito A., Nakagawa K. A Case of Metastatic Malignant Breast Adenomyoepithelioma With a Codon-61 Mutation of HRAS. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19(5): e589–92. doi: 10.1016/j.clbc.2019.05.001.
20. Dauterman L.C., Lentsch K., Fan B. Adenomyoepithelioma of the Breast in the Setting of Prior Contralateral Breast Malignancy. *Cureus*. 2023; 15(5): e39189. doi: 10.7759/cureus.39189.
21. Oda G., Nakagawa T., Mori M., Fujioka T., Onishi I. Adenomyoepithelioma of the breast with malignant transformation and repeated local recurrence: A case report. *World J Clin Cases*. 2021; 9(29): 8864–70. doi: 10.12998/wjcc.v9.i29.8864.
22. Мухаматгалева Л.Х., Пасынков Д.В., Зуев А.Ю., Павликова О.А., Ключикин И.В., Федоров А.Л. Злокачественная аденомиоэ

пителиома молочной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. 2022; 13(1): 26–35. [Mukhamatgaleeva L.Kh., Pasyukov D.V., Zuev A.Yu., Pavlikova O.A., Klyushkin I.V., Fedorov A.L. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: a case report and the review of the literature. Oncology Bulletin of the Volga region. 2022; 13(1): 26–35. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2022-1-26-35. EDN: IWLJWB.

23. Wang D., Zhang J., Jiang L., Chen X., Yang S., Hou J., Zhang Q., Tang J., Li L., Zhang H. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: case report and literature review. Am J Transl Res. 2022; 14(12): 8788–92.

24. Zhang Z., Wang Y., Xie X., Peng J., Hong J., Bi L., Yang M. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: A case report. Medicine (Baltimore). 2021; 100(5): e24461. doi: 10.1097/MD.00000000000024461.

25. Parikh P., Jameel Z., Falcon S., Rosa M., Kiluk J., Hoover S., Soliman H., Ataya D. Adenomyoepithelioma of the breast: Case series and literature review. Clin Imaging. 2021; 75: 157–64. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.02.002.

Поступила/Received 12.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 15.12.2025

Принята к публикации/Accepted 19.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бересток Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, онколог, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2868-2950. ORCID: 0000-0002-7261-8956.

Ермошенкова Мария Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением № 1, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2557-7700. ORCID: 0000-0002-4178-9592.

Галкин Всеволод Николаевич, доктор медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3148-4843. ORCID: 0000-0002-6619-6179.

Семенова Анна Борисовна, доктор медицинских наук, заведующая центром патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8433-0837.

Диденко Вера Владимировна, заведующая отделением диагностики и лечения заболеваний молочной железы и репродуктивной системы ЦАОП, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5033-8376. ORCID: 0000-0001-9068-1273.

Шаталов Виталий Геннадьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0000-9004-0476.

Исаева Оксана Игоревна, патологоанатом, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0005-3072-6739.

Богатырёва Марина Андреевна, патологоанатом, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0005-4991-350X.

Старцева Олеся Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; онколог онкологического отделения № 1, Онкологический центр № 1, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-9778-2624.

Эминова Камила Ролановна, студентка 6-го курса, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6999-6910. ORCID: 0009-0003-3244-5768.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бересток Татьяна Сергеевна: сбор и обработка данных, написание черновика статьи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ермошенкова Мария Владимировна: сбор и анализ данных, редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Галкин Всеволод Николаевич: сбор и анализ данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Семенова Анна Борисовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Диденко Вера Владимировна: сбор и обработка данных, обсуждение клинического случая, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шаталов Виталий Геннадьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Исаева Оксана Игоревна: сбор и обработка данных.

Богатырёва Марина Андреевна: сбор и обработка данных, написание текста статьи.

Старцева Олеся Игоревна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Эминова Камила Ролановна: сбор и обработка данных, написание текста статьи, анализ научной работы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 29.09.24).

ABOUT THE AUTHORS

Tatiana S. Berestok, MD, PhD, Oncologist, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7261-8956.

Maria V. Ermoshchenkova, MD, DSc, Head of the First Oncology Surgery Department, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4178-9592.

Vsevolod N. Galkin, MD, DSc, Chief Physician, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6619-6179.

Anna B. Semenova, MD, DSc, Head of the Center for Pathoanatomic Diagnostics and Molecular Genetics, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8433-0837.

Vera V. Didenko, MD, Head of the Department of Diagnosis and Treatment of Diseases of the Breast and Reproductive System, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9068-1273.

Vitaly G. Shatalov, MD, Head of the Pathology Department, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0000-9004-0476.

Oxana I. Isaeva, MD, Pathologist, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0005-3072-6739.

Marina A. Bogatyreva, MD, Pathologist, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0005-4991-350X.

Olesya I. Startseva, MD, DSc, Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Oncology Department No. 1, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9778-2624.

Kamila R. Eminova, 6th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0003-3244-5768.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatiana S. Berestok: data collection and processing, drafting of a manuscript, writing a text, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Maria V. Ermoshchenkova: data collection and analysis, editing of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vsevolod N. Galkin: data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna B. Semenova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vera V. Didenko: data collection and processing, discussion of the clinical case, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vitaly G. Shatalov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Oxana I. Isaeva: data collection and processing.

Marina A. Bogatyreva: data collection and processing, drafting of the manuscript, writing the text.

Olesya I. Startseva: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Kamila R. Eminova: data collection and processing, drafting of a manuscript, writing a text, study analysis.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 29/09/2024).

Для цитирования: Левицкий А.В., Чемулова В.Ю., Авдалян А.М., Мосин С.В., Тер-Ованесов М.Д., Колган Е.С. Клиническое наблюдение типичного карциноида легкого с АКТГ-паранеопластическим синдромом. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 183–191. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-183-191

For citation: Levitskiy A. V., Chemulova V. Ju., Avdalean A. M., Mosin S. V., Ter-Ovanesov M. D., Kolgan E. S. Typical lung carcinoid tumor with ACTH-paraneoplastic syndrome: A case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 183–191. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-183-191

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТИПИЧНОГО КАРЦИНОИДА ЛЕГКОГО С АКТГ-ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.В. Левицкий^{1,2}, В.Ю. Чемулова¹, А.М. Авдалян^{1,3},
С.В. Мосин^{1,2}, М.Д. Тер-Ованесов³, Е.С. Колган¹

¹ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ

Россия, 108814, г. Москва, Поселение Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8

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

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Аннотация

Актуальность. Нейроэндокринные опухоли, ассоциированные с АКТГ-эктопированной секрецией, являются редкими наблюдениями в клинической практике. Основная сложность данной патологии заключается в поздней диагностике из-за многообразия клинических проявлений эндокринопатии, что отдаляет специализированное лечение. Кроме того, наличие эктопированного синдрома Кушинга обуславливает риск метаболических, инфекционных осложнений, потенцирует тяжесть состояния больного и риск оперативного вмешательства, являющегося основным методом радикального лечения больных. **Цель исследования** – улучшение результатов лечения больных нейроэндокринными опухолями легких, ассоциированными с АКТГ-паранеопластическим синдромом, путем описания отдельного клинического наблюдения. **Материал и методы.** Материалом для статьи явились данные ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» департамента здравоохранения города Москвы, где проводились диагностика и лечение больной с нейроэндокринной опухолью легкого, ассоциированной с АКТГ-эктопированным синдромом. Проведен комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования, направленный на анализ распространенности опухолевого процесса, оценку функционального статуса, изучение гормонального профиля и дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма. По результатам обследования выполнена радикальная операция в объеме торакоскопической лобэктомии. В послеоперационном периоде отмечен регресс клинических и серологических проявлений АКТГ-эктопированного синдрома. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала подтвердило типичный вариант легочного карциноида. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение и анализ литературы демонстрируют сложность патологии, необходимость поливалентного и своевременного обследования больных, проведения предоперационной коррекции эндокринных нарушений и радикального хирургического лечения, определяющего прогноз заболевания.

Ключевые слова: типичный карциноид легкого, нейроэндокринные опухоли легких, хирургическое лечение, паранеопластический синдром, АКТГ-эктопированная секреция, синдром Кушинга, гиперкортицизм.

TYPICAL LUNG CARCINOID TUMOR WITH ACTH-PARANEOPlastic SYNDROME: A CASE REPORT

A.V. Levitskiy^{1,2}, V.Ju. Chemulova¹, A.M. Avdalean^{1,3}, S.V. Mosin^{1,2},
M.D. Ter-Ovanesov³, E.S. Kolgan¹

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Centre «Kommunarka» of Moscow Ministry of Health
8, Sosensky Stan St., v. Kommunarka, Sosenskoe Settlement, Moscow, 108814, Russia

²Department of Abdominal Oncology, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research
Medical University

1, Ostroviteanova St., Moscow, 117997, Russia

³Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia

4, Dolgorukovskaia St., Moscow, 127005, Russia

Abstract

Background. Neuroendocrine tumors associated with ACTH-ectopic secretion are rare, and pose a diagnostic challenge due to varied symptoms, leading to delayed treatment. In addition, the presence of ectopic Cushing syndrome significantly increases the risk of metabolic, infectious and surgical complications, but surgery remains the primary and curative treatment for these patients. **Aim of study:** to improve the treatment outcomes of patients with neuroendocrine lung tumors associated with ACTH-paraneoplastic syndrome. **Case presentation.** A 65-year-old female patient presented to the Kommunarka Medical and Clinical Center with neuroendocrine lung tumor associated with ACTH-ectopic syndrome. The patient underwent a comprehensive laboratory and instrumental examinations to assess the extent of the tumor, functional status, hormonal profile, and to differentiate between ACTH-dependent and ACTH-independent hypercorticism. The patient underwent thoroscopic lobectomy. In the postoperative period, there was a regression of the clinical and serological manifestations of the ACTH-ectopic syndrome. Histological and immunohistochemical examinations of surgical specimen confirmed the diagnosis of typical lung carcinoid. **Conclusion.** This case report and literature analysis demonstrate challenges in diagnosing lung carcinoid tumors, the need for a polyvalent approach, preoperative correction of endocrine disorders, and radical surgery, which provides the best prognosis.

Key words: typical lung carcinoid, neuroendocrine lung tumors, surgical treatment, paraneoplastic syndrome, ACTH-ectopic secretion, Cushing's syndrome, hypercorticism.

Введение

Нейроэндокринные опухоли легких – это гетерогенная группа новообразований из клеток нейроэндокринной APUD-системы, подразделяющиеся на две категории: высокодифференцированные, или собственно нейроэндокринные опухоли, и низкодифференцированные, или нейроэндокринные карциномы [1]. Устоявшийся для нейроэндокринных опухолей легких термин «карциноид» применим только для высокодифференцированной группы, включающей в себя типичный и атипичный варианты, соответственно низкой (G1) и умеренной (G2) степени злокачественности [1, 2].

В структуре всех злокачественных новообразований бронхолегочной локализации карциноиды составляют не более 1–2 % [3]. Несмотря на наличие специфических нейросекреторных гранул и способность к синтезу гормонально-активных биологических веществ, паранеопластические синдромы при карциноидах встречаются редко. Так, карциноидный синдром встречается лишь в 7,6 % случаев [4], а синдром Кушинга, вследствие эктопированной АКТГ секреции, не более чем в 4,3 % [5]. Несмотря на редкость синдрома АКТГ-эктопированной секреции при карциноидных опухолях, его клиническое значение весьма высоко, поскольку оно оказывает

влияние на сроки выявления заболевания, усложняет диагностический алгоритм, утяжеляет состояние больных за счет симптомов гиперкортицизма, что, в свою очередь, потенцирует риск послеоперационных осложнений и диктует необходимость специфической предоперационной подготовки.

Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения пациентки с карциноидом легкого, ассоциированного с АКТГ-эктопическим синдромом Кушинга, в отделении торакальной онкологии ГБУЗ ММКЦ «Комунарка» ДЗМ.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 1960 г.р., в 2021 г. взята под наблюдение районной поликлиникой по поводу впервые выявленных сахарного диабета II типа и гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь отличается кризовым течением с подъемами артериального давления до 220/110 мм рт. ст. Дважды, в 2021 и в 2023 г., перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне гипертонии.

В июле 2023 г., в связи с декомпенсацией сахарного диабета, госпитализирована в эндокринологический стационар. Основными жалобами были выраженная мышечная слабость, потеря массы

тела, суммарно за 2 года составившая 40 кг, или 55 % от исходного веса. Индекс массы тела пациентки составлял 17,3 кг/м². Лабораторно, наряду со стойкой гипергликемией до 18 ммоль/л, впервые была выявлена гипокалиемия, со снижением уровня калия до 2 ммоль/л.

По результатам комплексного обследования, включающего гормональный статус гипоталамо-надпочечниковой системы, выявлено повышение уровня АКТГ до 108,0 пг/мл (референсные значения 7,2–63,3 пг/мл), кортизола суточной мочи до 466 мкг/сут (референсные значения 4,3–176 мкг/сут), кортизола крови в утренние часы до 1700 нмоль/л (референсные значения: 250–650 нмоль/л). Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона выявил отсутствие подавления уровня кортизола, с сохранением его на исходном уровне. С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма проведена большая дексаметазоновая проба. По полученным конечным результатам проба расценена как отрицательная, поскольку не было выявлено подавления кортизола, уровень которого составил также 1700 нмоль/л, как изначально.

Для выявления источника патологической секреции АКТГ выполнены МРТ головного мозга с контрастным усилением и КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением. Изменений в гипофизе и надпочечниках не обнаружено. Единственной выявленной опухолевой патологией явилось периферическое образование нижней доли правого легкого (рис. 1).

На основании полученных данных был выставлен диагноз периферической опухоли нижней доли правого легкого, предварительно расцененной как карциноид cT2aN0M0, ассоциированной с АКТГ-паранеопластическим синдромом. Учитывая наличие достаточно явного предполагаемого источника патологической секреции АКТГ, отсутствие данных за регионарное

и отдаленное метастазирование, дополнительная визуализирующая диагностика в виде соматостатин-рецепторной сцинтиграфии или ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTA-конъюгированным аналогом соматостатина не проводилась.

Как осложнение стероидогенеза был выставлен остеопороз средней степени тяжести, с патологической клиновидной деформацией тел грудных позвонков, стероидный диабет, артериальная гипертензия. Пациентке назначена комплексная симптоматическая терапия, включающая ингибиторы стероидогенеза в виде кетоконазола, препараты калия, инсулинотерапию, антигипертензивную терапию.

Под наблюдение Центра амбулаторной онкологической помощи ММКЦ «Коммунарка» больная взята в октябре 2023 г.

К моменту постановки на онкологический учет общесоматический статус пациентки расценивался как ECOG 3, индекс Карновского 40 %, что было обусловлено вышеприведенными осложнениями стероидогенеза, истощением, хроническим болевым синдромом на фоне остеопороза и деформации позвонков. Несмотря на тяжелый соматический статус, принято решение о хирургическом лечении в объеме торакоскопической нижней лобэктомии справа с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Дооперационная морфологическая верификация опухоли не производилась.

Пациентка оперирована 13.11.23 в указанном объеме. При интраоперационной ревизии выпота в плевральной полости, плевропульмональной диссеминации, лимфаденопатии корня и средостения выявлено не было. Опухоль находилась в заднем базальном сегменте (S10), интрапаренхиматозно, без вовлечения висцеральной плевры. Длительность операции составила 130 мин с кровопотерей 50 мл. Пациентка была экстубирована на операционном столе. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 1 сут.

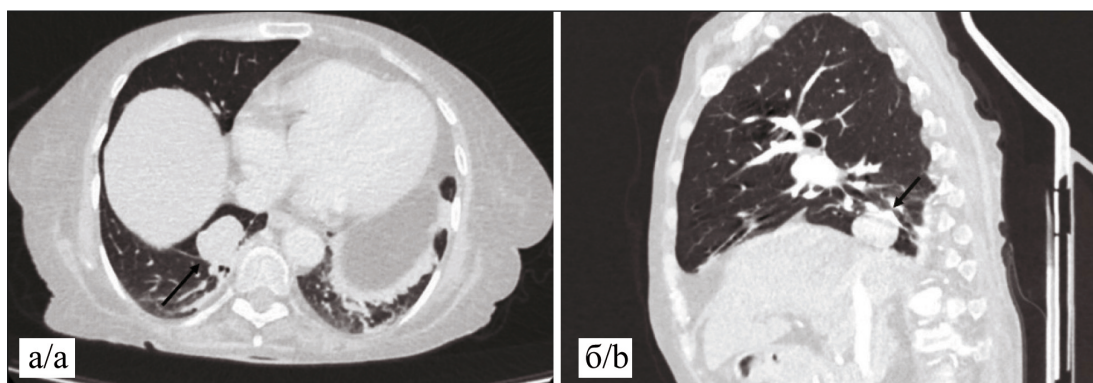


Рис. 1 Компьютерная томография в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекции в легочном и мягкотканом окне, толщина срезов 1,5 мм. В S10 правого легкого паравертебрально солидное периферическое образование с четкими контурами, размерами 32×26×20 мм, с высоким градиентом накопления контраста с 35 до 150 ед НУ в артериальную фазу. Данных за внутригрудное лимфогенное или отдаленное метастазирование не выявлено. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Axial (a) and sagittal (b) computed tomography scans with lung and soft tissue windows, slice thickness of 1.5 mm. In S10 of the right lung, there is a paraventricular solid peripheral lesion with clear contours, measuring 32×26×20 mm, with a high contrast accumulation gradient from 35 to 150 HU in the arterial phase. No evidence of intrathoracic lymphatic or distant metastasis was detected.

Note: created by the authors

Начиная со 2-х сут послеоперационного периода отмечена нормализация уровня кортизола и АКТГ. На 2-е и 7-е сут после операции уровень кортизола в утренние часы составил 357,0 нмоль/л и 495,8 нмоль/л соответственно, при референсных значениях 250–650 нмоль/л, АКТГ на 2-е сутки составил 9,95 пг/мл, при референсных значениях 7,2–63,3 пг/мл. Также нормализовался уровень глюкозы крови, исчезла потребность в инсулинотерапии. Заместительная глюкокортикоидная терапия не проводилась ввиду отсутствия клинических проявлений надпочечниковой недостаточности, электролитных нарушений, а также сохранения уровня кортизола крови и АКТГ в пределах референсных значений. Субъективно пациентка отметила уменьшение выраженности мышечной слабости.

Течение послеоперационного периода осложнилось пролонгированным сбросом воздуха. Аэрозтаз был достигнут на 12-е сут после операции с последующим удалением плеврального дренажа. Выписана на 14-е сут после операции с улучшением состояния, оцениваемого по шкале ECOG в 2 балла.

При патоморфологическом исследовании операционного материала получены следующие данные. Операционный материал был фиксирован сразу после операции в забуференном 10 % растворе нейтрального формалина в течение 24 ч при температуре +4–5 °C, после чего рутинным методом

с использованием заливки в парафин были изготовлены серийные гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Патологоанатомические исследования проводили, строго соблюдая принципы биобезопасности. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием иммуноштейнера Ventana BenchMark Ultra и антител к CD 56, Chromogranin A, Synaptophysin, TTF-1, Ki67, Pan Keratin.

При макроскопическом исследовании препарата: опухоль представлена узловым образованием, размерами 3,8×3,0×2,0 см, мягко-эластической консистенции, в тонкой гладкой светло-серой капсуле, на разрезе серовато-желтоватого цвета, однородного вида, без инвазии висцеральной плевры.

При микроскопическом исследовании: опухоль преимущественно тубулярного типа строения, с отчетливыми glandулярными структурами с периваскулярным типом роста и образованием розетковидных формирований (рис. 2). Клетки мономорфного типа с округлым ядром с гранулярным нежным хроматином по типу «соль и перец», единичными мелкими ядрышками. Митотическая активность низкая (менее 2 митозов на 2 мм²). Строма по периферии в виде тонких гиалинизированных прослоек. При ИГХ-исследовании выявлена выраженная экспрессия опухолевыми клетками Chromogranin A. Также выявлена экспрессия Synaptophysin, CD56, TTF1 (рис. 3). Индекс проли-

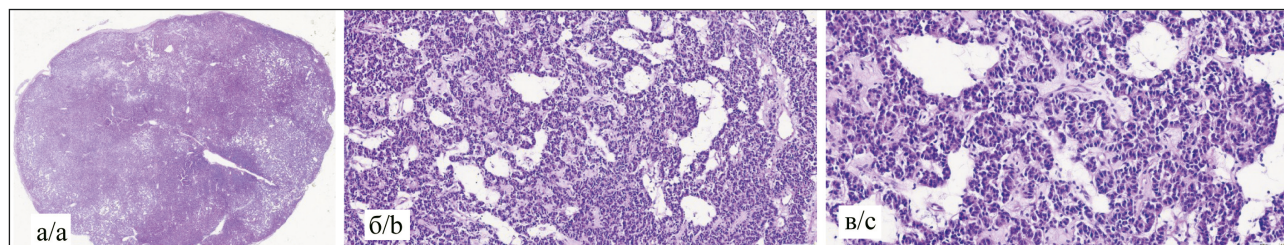


Рис. 2. Микрофото. Образование отграничено от окружающей ткани без инфильтративного роста (а), преимущественно с тубулярным типом строения с построением отчетливых glandулярных структур с периваскулярным типом роста и образованием розетковидных формирований с клетками с округлым ядром и гранулярным нежным хроматином по типу «соль и перец», единичными мелкими ядрышками. Митотическая активность низкая (менее 2 митозов на 2 мм² (б–в)). Окраска гематоксилином и эозином; а – ×4; б – ×10; в – ×20. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. The lesion is delineated from the surrounding tissue without infiltrative growth (a), predominantly with a tubular type of structure with the formation of distinct glandular structures with a perivascular type of growth and rosettes with cells having a rounded nucleus with granular, delicate chromatin in a “salt and pepper” pattern, and single small nucleoli. Mitotic activity is low (less than 2 mitoses per 2 mm² (b–c)). Hematoxylin and eosin staining; a – ×4; b – ×10; c – ×20. Note: created by the authors

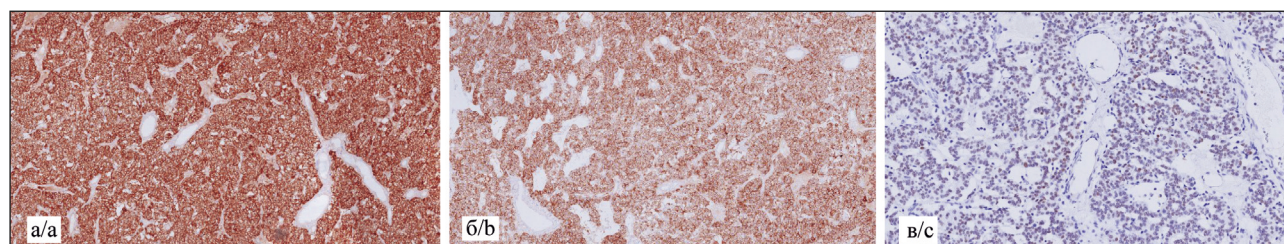


Рис. 3. Микрофото. ИГХ-исследование. Цитоплазматическая выраженная экспрессия Synaptophysin (а) и CD56 опухолевыми клетками (б); ядерная экспрессия TTF1 опухолевыми клетками на периферии образования от слабой до умеренно выраженной (в); а–в – ×10. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. IHC study. Cytoplasmic strong expression of Synaptophysin (a) and CD56 by tumor cells (b), The nuclear expression of TTF1 by tumor cells on the periphery of the lesion is weak to moderate (c); a–c – ×10. Note: created by the authors

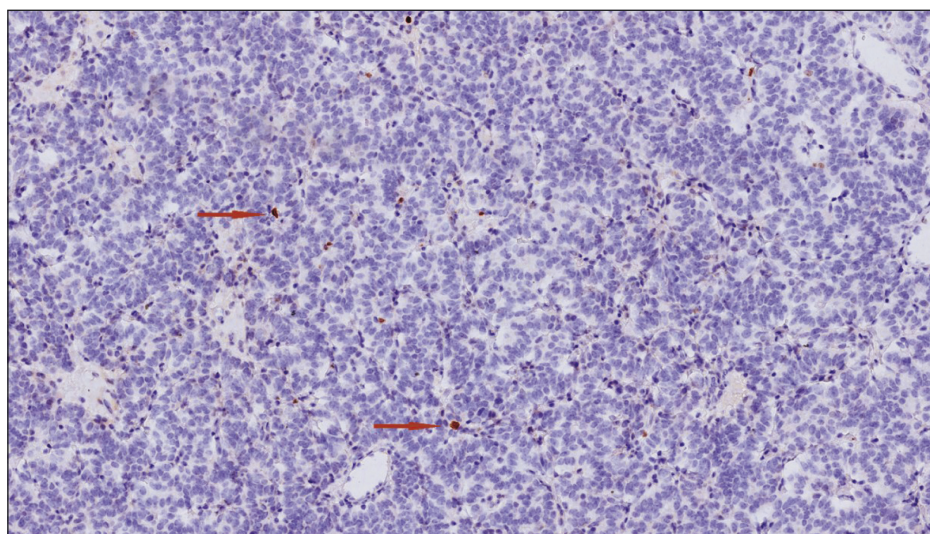


Рис. 4. ИГХ-исследование. Индекс Ki67 равномерный, невысокий – до 2 % (стрелками обозначены единичные позитивные клетки), $\times 10$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. IHC study. Ki67 index is uniform, low, up to 2 %; $\times 10$. The arrows indicate single positive cells.

Note: created by the authors

ферации по уровню экспрессии маркера Ki67 был равномерным и невысоким – до 2 % (рис. 4). На основании морфологической картины подтвержден типичный карциноид нижней доли правого легкого T2aN0M0 IV стадии.

В течение 14 мес диспансерного наблюдения признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Уровень кортизола крови на 2, 6 и 10-й мес диспансерного наблюдения составил 362, 306 и 292 нмоль/л соответственно (референсные значения – 176,6–629 нмоль/л). Течение гипертонической болезни в настоящее время контролируемое, при минимальном объеме антигипертензивной терапии, гликемия натощак при самоконтроле составляет 5–6 ммоль/л. Прием пероральных сахароснижающих препаратов не требуется. Помощь в самообслуживании требуется в минимальном объеме, статус по шкале ECOG в постреабилитационном периоде составляет 1 балл.

Обсуждение

АКТГ-эктопированный синдром является крайне редкой и одной из самых серьезных эндокринных паранеоплазий, обусловленных гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикотропин-рилизинг гормона, патологическим источником которых может являться злокачественная нейроэндокринная опухоль.

Впервые пациента с признаками АКТГ-эктопированного синдрома Кушинга на фоне мелкоклеточного рака легкого описал W. Hurst Brown в 1928 г. Однако автором не прослежена взаимосвязь между опухолью и гиперкортицизмом [6]. Понимание о подобной связи получено лишь в 60-х гг. XX века, благодаря работе G.W. Liddle et al. [7], открывших способность некоторых внегипофизарных опухолей секретировать АКТГ.

Одной из исторических фундаментальных работ, представившей АКТГ-эктопированный синдром во взаимосвязи с нейроэндокринными

опухолями, является исследование J. Aniszewski et al. [8]. В это ретроспективное исследование включено 106 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, оперированных в период с 1956 по 1998 г. Нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации были определены как наиболее частый источник АКТГ секреции, карциноидные опухоли легкого из всей когорты составили 25 %, мелкоклеточный рак легкого – 11 %.

Ассоциация нейроэндокринных опухолей легких и АКТГ-эктопированного синдрома продемонстрирована и в более поздних отечественных когортных исследованиях [9, 10]. В них нейроэндокринные опухоли в основном были представлены карциноидами легких (62,3 %). Более редкими источниками АКТГ-эктопического синдрома явились нейроэндокринные опухоли тимуса (7 %) и поджелудочной железы (5,4 %), феохромоцитома (3,8 %), медуллярный рак щитовидной железы (0,8 %). Следует отметить, что в достаточно большом количестве наблюдений манифестации АКТГ-эктопированного синдрома, составивших 19,2 %, выявить локализацию нейроэндокринной опухоли не удалось [9]. Для таких больных основным методом, по сути, паллиативного лечения являлась двусторонняя адреналэктомия.

В литературе приводятся данные по частоте двух вариантов АКТГ-эктопированного синдрома при карциноидах торакальной локализации. Первый вариант – АКТГ-эктопированный синдром, определяемый только при лабораторной диагностике, встречается с частотой 24,8 % [11], второй вариант – АКТГ-секреция с клиническими проявлениями синдрома Кушинга – встречается гораздо реже, с частотой не более 2–4,3 % [5, 11]. Течение первого варианта ничем не отличается от течения типичной нейроэндокринной опухоли без гормональных проявлений и в рутинной практике остается недиагностированным, если по какой-либо причине не назначается гормональный профиль

[5]. Второй вариант, обусловленный клиническими проявлениями, требует более взвешенного подхода в алгоритме диагностики и лечения.

При подозрении на наличие у пациента синдрома Кушинга диагностическая концепция состоит из трех этапов: подтверждение эндогенного гиперкортицизма; дифференциальная диагностика между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым синдромом Кушинга; определение локализации источника продукции АКТГ (гипофиз или эктопическая секреция) [12–14]. В алгоритм поиска источника эктопической секреции входят КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением в сочетании с УЗИ щитовидной железы и МРТ с контрастным усилением головного мозга. Опционально выполняются гастро- и колоноскопия. Соматостатин-рецепторная скинтиграфия и ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгированным аналогом соматостатина используются как методы уточняющей диагностики [13].

Сложность и частая задержка в обследовании и своевременной диагностике нейроэндокринной опухоли с гиперкортицизмом обусловлена двумя основными факторами. Во-первых, незаметным началом и медленным прогрессированием заболевания, в связи с чем первые симптомы нередко интерпретируются как последствия возрастных изменений или хронических заболеваний [11]. В этой связи, согласно литературным данным, интервал от появления симптомов гиперкортицизма до постановки диагноза АКТГ-эктопированного синдрома довольно широк и составляет от 2 до 264 мес [5, 9, 10]. Во-вторых, преобладающе малыми размерами самой гормонально-активной опухоли [12, 15]. Например, в работе K.P. Seastedt et al. [15], посвященной результатам хирургического лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями легких, из всех карциноидов с АКТГ-эктопированным синдромом 55,9 % были размерами менее 10 мм. Следует отметить отсутствие зависимости между выраженностью клинических проявлений гиперкортицизма и размерами опухоли [12, 15].

В представленном наблюдении АКТГ-эктопированный синдром манифестировал артериальной гипертензией и стероидным диабетом. Учитывая атипичную картину течения болезни и отсутствие характерных для синдрома Кушинга изменений внешности: диспластического ожирения, лунообразного лица, стрий, гирсутизма, целевое обследование на гиперкортицизм длительное время не проводилось.

Также следует отметить, что с момента появления признаков сахарного диабета, в рамках общего диспансерного наблюдения, пациентке трижды выполнялась обзорная рентгенография органов грудной клетки, однако опухолевая патология легких не была выявлена. При этом итоговый размер опухоли в нашем наблюдении, 3,8 см, малым не является, соответствует критерию T2 по класси-

фикации TNM 8 [14] и доступен для обнаружения при стандартной рентгенографии. Возможно, сложность в диагностике была обусловлена локализацией опухоли в заднебазальном сегменте (S10) по заднему скату диафрагмы. КТ органов грудной клетки на амбулаторном этапе пациентке не выполнялась.

Таким образом, из-за неспецифичности симптомов и низкой информативности лучевой диагностики методом рутинной рентгенографии временной интервал от первых клинических проявлений гиперкортицизма до обнаружения опухоли в нашем наблюдении составил 24 мес. За указанный период у пациентки развились осложнения стероидогенеза. Помимо диабета и кризовой гипертензии, на фоне которых больная дважды перенесла острое нарушение мозгового кровообращения, у нее развились стероидная миопатия, остеопороз с клиновидной деформацией тел грудных позвонков и хроническим болевым синдромом, а также алиментарная гипотрофия, что в совокупности негативно сказалось на качестве жизни.

Единственным методом радикального лечения больных с АКТГ-эктопированным гиперкортицизмом является хирургическое удаление источника патологической гормональной секреции, после чего отмечается полный регресс клинических проявлений [16, 17]. Объем операции, согласно клиническим рекомендациям, – анатомическая резекция с ипсилатеральной медиастинальной диссекцией – лобэктомия либо при периферической опухоли размером до 2 см – сегментэктомия [14, 18]. Операции меньшего объема, атипичные резекции не рассматриваются как радикальные при хирургическом лечении больных нейроэндокринными опухолями легких. В нашем наблюдении, учитывая размер опухоли, выполнена стандартная лобэктомия торакоскопическим доступом с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией.

Еще одним обсуждаемым фактором лечения больных нейроэндокринными опухолями с АКТГ-эктопированным синдромом являются особенности послеоперационного периода. В литературе указывается на возможную тяжесть послеоперационного периода и риск послеоперационных осложнений как инфекционных, так и сердечно-легочных и метаболических, что обусловлено, во-первых, уже сформированными эндокринными нарушениями, с которыми больной поступает в клинику [9, 13, 17], во-вторых, риском синдрома рикошета, в виде развития острой надпочечниковой недостаточности после удаления очага эктопической секреции [19, 20]. Некоторые авторы указывают на необходимость профилактического применения системных глюкокортикоидов в послеоперационном периоде [19]. В нашем наблюдении мы не столкнулись с тяжелым послеоперационным периодом, отличающимся от типичного после анатомических резекций легких. Признаков надпочечниковой недостаточ-

ности не было, системные глюкокортикоиды мы не применяли. Наоборот, мы отмечаем постепенное уменьшение уровня кортизола и АКТГ сыворотки крови и нормализацию гликемического профиля. Единственное осложнение, которое мы фиксируем у пациентки, было пролонгированное продувание в течение 12 сут. Данное осложнение не является зависимым от АКТГ-эктопированной секреции фактором. После хирургического лечения симптомы гиперкортицизма купированы в течение первой недели послеоперационного периода.

Как известно, карциноиды бронхолегочной локализации после хирургического лечения характеризуются благоприятным прогнозом, с общей 5-летней выживаемостью после хирургического лечения 82–100 % при типичном и 50–95 % при атипичном карциноиде [21]. По мнению ряда авторов, АКТГ секретирующие карциноиды обладают большей агрессивностью и большей частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы, по сравнению с функционально неактивными вариантами: 50 % против 21 % [22], однако доказательной негативной корреляции гормональной активности карциноидов с показателями общей и безрецидивной выживаемости в литературе не представлено [5, 23].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Thoracic tumors*. WHO Classification of Tumors 5th Edition. Vol. 5. 2021. WHO classification of tumors Editorial Board. ISBN: 978-92-832-4506-3.
2. Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлов С.В. Нейроэндокринные неоплазии легких и тимуса. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3S2-1(1)): 130–45. [Moiseenko F.V., Artamonova E.V., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V., Lyubimova N.V., Markovich A.A., Orlov S.V. Neuroendocrine neoplasias of the lungs and thymus. Malignant tumors. 2024; 14(3S2-1(1)): 130–45. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-07. EDN: JDWBFU.
3. Travis W.D. Lung tumours with neuroendocrine differentiation. Eur J Cancer. 2009; 45 (s1): 251–66. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70040-1.
4. Halperin D.M., Shen C., Dasari A., Xu Y., Chu Y., Zhou S., Shih Y.T., Yao J.C. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. Lancet Oncol. 2017; 18(4): 525–34. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
5. La Rosa S., Volante M., Uccella S., Maragliano R., Rapa I., Rotolo N., Inzani F., Siciliani A., Granone P., Rindi G., Dominioni L., Capella C., Papotti M., Sessa F., Imperatori A. ACTH-producing tumorlets and carcinoids of the lung: clinico-pathologic study of 63 cases and review of the literature. Virchows Arch. 2019; 475(5): 587–97. doi: 10.1007/s00428-019-02612-x.
6. Brown W. Hurst. A case of pluriglandular syndrome: “diabetes of bearded women”. The Lancet. 1928; 212(5490): 1022–23.
7. Liddle G.W., Nicholson W.E., Island D.P., Orth D.N., Abe K., Lowder S.C. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. Recent Prog Horm Res. 1969; 25: 283–314. doi: 10.1016/b978-0-12-571125-8.50009-0.
8. Anisewski J.P., Young W.F. Jr., Thompson G.B., Grant C.S., van Heerden J.A. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. World J Surg. 2001; 25(7): 934–40. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
9. Голоунина О.О., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Пикунев М.Ю., Хандаева П.М., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К., Кузнецов Н.С., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. Терапевтический архив. 2021; 93(10): 1171–78. [Golounina O.O., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Marova E.I., Pikunov M.Yu., Khandaeva P.M., Arapova S.D., Dzeranova L.K., Kuznetsov N.S., Fadeev V.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with acth-producing neuroendocrine tumors of various localization. Therapeutic Archive. 2021; 93(10): 1171–78. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102. EDN: HLPBGB.
10. Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Лапшина А.М., Бритвин Т.А., Комердус И.В. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга. Альманах клинической медицины. 2017; 45(4): 289–301. [Gurevich L.E., Voronkova I.A., Marova E.I., Rozhinskaya L.Ya., Lapshina A.M., Britvin T.A., Komerdus I.V. Clinical and morphological characteristic of acth producing tumors of various localization and the ectopic cushing’s syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2017; 45(4): 289–301. (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301. EDN: ZCQUZB.
11. Savu C., Melinte A., Lukadi J.L., Mirvald C., Savu C., Belu E., Diaconu C., Iliescu L., Balescu I., Stiru O., Bratu O., Gorecki G., Bacalbasa N. Neuroendocrine syndrome in bronchial carcinoid tumors. Exp Ther Med. 2020; 20(6): 200. doi: 10.3892/etm.2020.9330.
12. Голоунина О.О., Слащук К.Ю., Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Дегтярев М.В., Беляя Ж.Е. Лучевая и радионуклидная визуализация в диагностике АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022; 67(4): 80–88. [Golounina O.O., Slaschuk K.Yu., Khairieva A.V., Tarbaeva N.V., Degtyarev M.V., Belaya Zh.E. X-RAY and radionuclide imaging in the diagnosis of acth-producing neuroendocrine tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022; 67(4): 80–88. (in Russian)]. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88. EDN: EJBWUD.
13. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Черевилло В.Ю. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2015; 61(2): 55–77. [Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Vagapova G.R., Volkova N.I., Grigor’ev A.Yu., Grineva E.N., Marova E.I., Mkrtumyan A.M., Trunin Yu.Yu., Cherebillo V.Yu. Cushing’s disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. Problems of Endocrinology. 2015; 61(2): 55–77. (in Russian)]. doi: 10.14341/probl201561255-77. EDN: TXOBBL.
14. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine and adrenal tumors. Version 2.2025 [Internet]. [cited 20.11.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/>.
15. Seastedt K.P., Alyateem G.A., Pittala K., Steinberg S.M., Schrupp D.S., Nieman L.K., Hoang C.D. Characterization of Outcomes by Surgical Management of Lung Neuroendocrine Tumors Associated

With Cushing Syndrome. JAMA Netw Open. 2021; 4(9): e2124739. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24739.

16. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Пикунов М.Ю., Маркович А.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Кузнецов Н.С., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Препараты выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Проблемы эндокринологии. 2022; 68(6): 30–42. [Golouнина O.O., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Piku-nov M.Yu., Markovich A.A., Dzeranova L.K., Marova E.I., Kuznetsov N.S., Fadeev V.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Survival predictors in patients with ectopic ac-th syndrome. Problems of Endocrinology. 2022; 68(6): 30–42. (in Russian)]. doi: 10.14341/probl13144. EDN: MAXNGB.

17. Davi' M.V., Cosaro E., Piacentini S., Reimondo G., Albiger N., Arnaldi G., Faggiano A., Mantovani G., Fazio N., Piovesan A., Arvat E., Grimaldi F., Canu L., Mannelli M., Ambrogio A.G., Pecori Giral-di F., Martini C., Lania A., Albertelli M., Ferone D., Zatelli M.C., Campana D., Colao A., Scaroni C., Terzolo M., De Marinis L., Cingarlini S., Micciolo R., Francia G. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. Eur J Endocrinol. 2017; 176(4): 453–61. doi: 10.1530/EJE-16-0809.

18. Xu S., Li X., Ren F., He J., Zhao S., Wang Y., Ren D., Zhu S., Lei X., Chen G., Chen J. Sublobar Resection Versus Lobectomy for Early-Stage Pulmonary Carcinoid Tumors ≤ 3 cm in Size: A SEER Population-Based Study. Ann Surg. 2022; 276(6): e991–e999. doi: 10.1097/SLA.0000000000004593.

19. Шевченко Ю.Л., Аблицов Ю.А., Василяшко В.И., Аблицов А.Ю., Орлов С.С., Мальцев А.А., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Щепеткова Л.В., Белая Ж.Е., Плотницкий А.В. Трудности диагностики и лечения АКТГ-эктопированных опухолей. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013; 8(3): 25–29.

[Shevchenko Ju.L., Ablicov Ju.A., Vasilashko V.I., Ablicov A.Ju., Orlov S.S., Malcev A.A., Marova E.I., Rozhinskaja L.Ja., Shhepetkova L.V., Belaya Zh.E., Plotnickij A.V. Difficulties in the diagnosis and treatment of ectopic ac-th tumors. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2013; 8(3): 25–29. (in Russian)]. EDN: RMUJYH.

20. Пикунов М.Ю., Савельева Т.В., Белая Ж.Е., Бурякина С.А., Дегтярев М.В. Хирургическое лечение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, вызванным нейроэндокринной опухолью легкого, диагностированной через 5 лет после двусторонней адреналэктомии: клинический случай. Хирургия. Восточная Европа. 2022; 11(2): 207–14. [Pikunov M., Savelyeva T., Belaya Zh., Buryakin S., Degtyarev M. Surgical treatment for the patient with ectopic ac-th syndrome caused by neuroendocrine lung tumor that became apparent 5 years after bilateral adrenalectomy: case report. Surgery Eastern Europe. 2022; 11(2): 207–14. (in Russian)]. doi: 10.34883/PI.2022.11.2.004. EDN: YFAWML.

21. Reuling E.M.B.P., Dickhoff C., Plaisier P.W., Bonjer H.J., Daniels J.M.A. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review. Lung Cancer. 2019; 134: 85–95. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.016.

22. Kneuer P.J., Kamel M.K., Stiles B.M., Lee B.E., Rahouma M., Harrison S.W., Altorki N.K., Port J.L. Incidence and Prognostic Significance of Carcinoid Lymph Node Metastases. Ann Thorac Surg. 2018; 106(4): 981–88. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2018.05.044.

23. Vesterinen T., Mononen S., Salmenkivi K., Mustonen H., Räsänen J., Salo J.A., Ilonen I., Knuuttila A., Haglund C., Arola J. Clinicopathological indicators of survival among patients with pulmonary carcinoid tumor. Acta Oncol. 2018; 57(8): 1109–16. doi: 10.1080/0284186X.2018.1441543.

Поступила/Received 09.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 15.12.2025

Принята к публикации/Accepted 19.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Авдалян Ашот Миружанович, доктор медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии, ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9890-8817. ORCID: 0000-0002-2229-1713.

Мосин Сергей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке, ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ; старший научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии, Институт хирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-3722-8610.

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

Колган Екатерина Сергеевна, онколог 5-онкологического (торакальной онкологии) отделения, ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0002-5309-4074.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

Авдалян Ашот Миружанович: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи.

Мосин Сергей Валерьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Колган Екатерина Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: 10.11.23).

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr V. Levitskiy, MD, PhD, Head of Thoracic Oncology Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre «Kommunarka» of Moscow Ministry of Health; Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3206-9892.

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

Ashot M. Avdalean, MD, DSc, Head of Pathomorphological Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre «Kommunarka» of Moscow Ministry of Health; Professor, Pathomorphology Department, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2229-1713.

Sergey V. Mosin, MD, PhD, Deputy Director for Science, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre «Kommunarka» of Moscow Ministry of Health; Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3722-8610.

Michail D. Ter-Ovanesov, MD, DSc, Professor, Head of Oncology and Radiology Department, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Ekaterina S. Kolgan, MD, Oncologist, Thoracic Oncology Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre «Kommunarka» of Moscow Ministry of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0002-5309-4074.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexandr V. Levitskiy: study concept, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript.

Valeria Ju. Chemulova: study concept, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript.

Ashot M. Avdalean: study concept, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript.

Sergey V. Mosin: supervision, critical review with the addition of valuable intellectual content.

Michail D. Ter-Ovanesov: supervision, critical review with the addition of valuable intellectual content.

Ekaterina S. Kolgan: supervision, critical review with the addition of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 10/11/2023).

Для цитирования: Байрамов Р.Б., Гусейнова С.Э., Магеррамов З.А., Байрамлы Ф.Р. Солитарный метастаз рака желудка в правую прямую мышцу живота спустя 15 лет после гастрэктомии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 192–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-192-198

For citation: Bayramov R.B., Huseynova S.E., Maharramov Z.A., Bayramli F.R. Solitary metastasis of gastric carcinoma in the right rectus abdominis muscle 15 years after total gastrectomy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 192–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-192-198

SOLITARY METASTASIS OF GASTRIC CARCINOMA IN THE RIGHT RECTUS ABDOMINIS MUSCLE 15 YEARS AFTER TOTAL GASTRECTOMY

R.B. Bayramov, S.E. Huseynova, Z.A. Maharramov, F.R. Bayramli

Department of Oncology, Azerbaijan Medical University
AZ1022, Baku, Azerbaijan

Abstract

Background. Recurrence of gastric carcinoma most often occurs within 5 years after radical surgery, with 60–70 % of recurrence detected within first two years and 4–5 % after 5 years. The liver and peritoneum are the most common sites of gastric cancer recurrence, but it can also spread to other distant sites. Metastases to skeletal muscle from any primary tumor are rare, with a reported incidence ranging from 0.03 to 0.16 %. Isolated hematogenous metastasis bypassing the portal and pulmonary circulation from gastric primary is a rare event. Here we report a case of a patient who developed isolated solitary metastasis in the right rectus abdominis muscle 15 years after total gastrectomy (without perioperative or adjuvant chemotherapy) for gastric carcinoma. **Case presentation.** A 64-year-old patient who had undergone gastrectomy for gastric cancer 15 years earlier presented with a tumor in the right rectus abdominis muscle. Histopathological examination of the ultrasound-guided Tru-Cut biopsy confirmed the presence of adenocarcinoma. A CT scan of the chest, abdomen, and pelvis, as well as a colonoscopy, revealed no synchronous primary tumor. Wide excision of the tumor was performed, including full-thickness abdominal wall resection, with reconstruction of the defect using polypropylene mesh. **Conclusion.** Our case report demonstrates that gastric cancer metastases to skeletal muscle can occur even 15 years after a curative gastrectomy. In other words, the detection of soft tissue tumors developing in patients even 15 years after gastrectomy for gastric cancer does not rule out the possibility of metachronous metastasis from the primary gastric tumor.

Key words: gastric carcinoma, gastrectomy, solitary metastasis from gastric carcinoma into skeletal muscles metastasis, abdominal wall resection.

СОЛИТАРНЫЙ МЕТАСТАЗ РАКА ЖЕЛУДКА В ПРАВУЮ ПРЯМУЮ МЫШЦУ ЖИВОТА СПУСТЯ 15 ЛЕТ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ

Р.Б. Байрамов, С.Э. Гусейнова, З.А. Магеррамов, Ф.Р. Байрамлы

Кафедра онкологии, Азербайджанский медицинский университет
AZ1022, г. Баку, Азербайджан

Аннотация

Актуальность. Рецидив рака желудка чаще всего возникает в течение 5 лет после радикальной операции, при этом 60–70 % рецидивов выявляются в течение первых двух лет и 4–5 % – через 5 лет. Рецидив рака желудка чаще всего наблюдается в печени и на поверхности брюшины, но может встречаться и в нетипичных отдаленных органах. Метастазирование любой первичной опухоли в скелетные мышцы встречается редко, с частотой от 0,03 до 0,16 %. В научной литературе описано очень мало случаев изолированного метастазирования рака желудка в скелетные мышцы, т.к. изоли-

рованный гематогенный метастаз из первичной опухоли желудка, минувший портальную и легочную систему, возникает редко. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение 64-летнего пациента, у которого через 15 лет после гастрэктомии по поводу рака желудка (без периперитивной или адъювантной химиотерапии) развился изолированный солитарный метастаз в правой прямой мышце живота. Гистопатологическое исследование биоптата, полученного методом Tru-Cut под контролем УЗИ, подтвердило наличие аденокарциномы. По данным КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также колоноскопии первичная синхронная опухоль не обнаружена. Выполнено широкое иссечение опухоли путем резекции брюшной стенки на всю толщину, с реконструкцией дефекта полипропиленовой сеткой. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует, что рак желудка может метастазировать в скелетные мышцы даже через 15 лет после гастрэктомии. Другими словами, обнаружение опухолей мягких тканей, развившихся у больных через 15 лет после радикальной операции по поводу рака желудка, не исключает возможности метакронного метастазирования первичной опухоли желудка.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, солитарный метастаз рака желудка в скелетные мышцы, резекция брюшной стенки.

Introduction

As the fifth most common cancer and the third leading cause of cancer-related death worldwide, gastric carcinoma remains a major public health issue in most countries [1]. Curative surgery including systemic lymph node dissection is the only treatment modality offering chance for cure in patients with gastric carcinoma. Despite the fact that perioperative (or adjuvant) chemotherapy can present additional effect in cases of advanced-stage gastric carcinoma, a significant portion of patients develop recurrence during follow-up and substantial part of patients with a history of gastrectomy for advanced-stage gastric carcinoma die from recurrent disease [2, 3].

Recurrence of gastric carcinoma is strongly dependent on the extent of the disease, as indicated by the TNM stage. The TNM classification system accurately predicts the overall survival, but is unable to provide data in terms of overall recurrence, time-specific recurrence, and site-specific first recurrence [2]. Thus, the patients who have undergone gastrectomy for gastric carcinoma are routinely searched for intra-abdominal (including hepatic) recurrence during the follow-up period with checking other sites if clinically indicated.

The definition of early and late recurrence varies across studies. Mostly, late recurrence is defined as recurrence ≥ 2 years after radical-intent surgery [4]. Most follow-up programs end 5 years after primary treatment [2]. Nevertheless, recurrence at >5 years after radical gastrectomy and adjuvant chemotherapy is observed frequently. Recurrence can also be found in atypical distant sites. Skeletal muscle metastases from any primary tumor are rare occurrences with a reported incidence of 0.03 to 0.16 % [5]. In the literature, very few cases of solitary muscle metastasis from a gastric primary have been reported.

Here we report a patient who developed a recurrence in the right rectus abdominis muscle 15 years after total gastrectomy (without adjuvant chemotherapy) for gastric carcinoma. The purpose of this case report is to enrich the relevant cases described in the literature, which emphasizes the possibility of

distant hematogenous metastasis in non-typical sites after long time from primary treatment.

Case presentation

A 49-year-old male patient with gastric carcinoma was admitted to Thoracoabdominal Unit of Oncologic Clinic, Azerbaijan Medical University in April, 2008. On the bases of preoperative clinic-radiological evaluation, the patient was diagnosed with gastric adenocarcinoma involved the antrum and corpus of the stomach (poor-differentiated adenocarcinoma, cT3NXM0) and complicated with decompensated pyloric stenosis. Total gastrectomy was planned for radical-intent treatment. Roux-en-Y total gastrectomy, D2 extended lymph node dissection were performed. Pathological report of the resected specimen and pathological staging: mucinous carcinoma, metastases in 2 regional lymph nodes (in stations 3 and 5); pT3N1M0. Patient did not receive adjuvant chemotherapy and never applied for follow-up examination.

Fifteen years after surgery, the patient returned with a tumor in the anterior abdominal wall. On inspection, a tumor with a long diameter of approximately 10.0 cm was seen in the right half of the anterior abdominal wall, which was mobile on palpation without clinical signs of fixation. On abdominal CT scan, a hypodense tumor measuring 7.0×5.0×4.0 cm was detected in the right rectus sheath without signs of adjacent organ invasion (Fig. 1). Tru-Cut biopsy under US-guidance was conducted. Histopathological examination of biopsy specimen revealed poor-differentiated adenocarcinoma. Taking into the account the tumor histology, all possible primary tumor foci were searched by thoracic and pelvic CT scan, total colonoscopy. No any primary tumor was detected. The tumor was considered to be late metachronous metastasis from gastric carcinoma removed 15 years ago. Wide excision of the tumor with reconstruction of abdominal wall with prolene mesh was planned according to the multidisciplinary team decision.

Through the right transrectal incision, the abdominal wall skin was cut in an ellipsoid form, and the

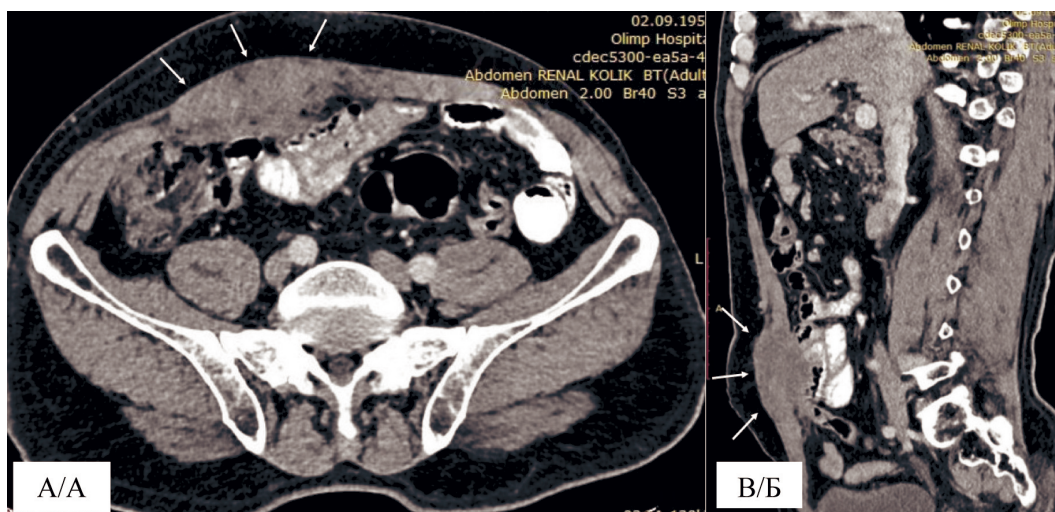


Fig. 1. CT scan of the tumor in the right rectus abdominis muscle (arrows). A – axial slice; B – sagittal slice. Note: created by the authors
Рис. 1. КТ опухоли в правой прямой мышце живота (указана стрелками). А – аксиальный срез; Б – сагиттальный срез.
Примечание: рисунок выполнен авторами

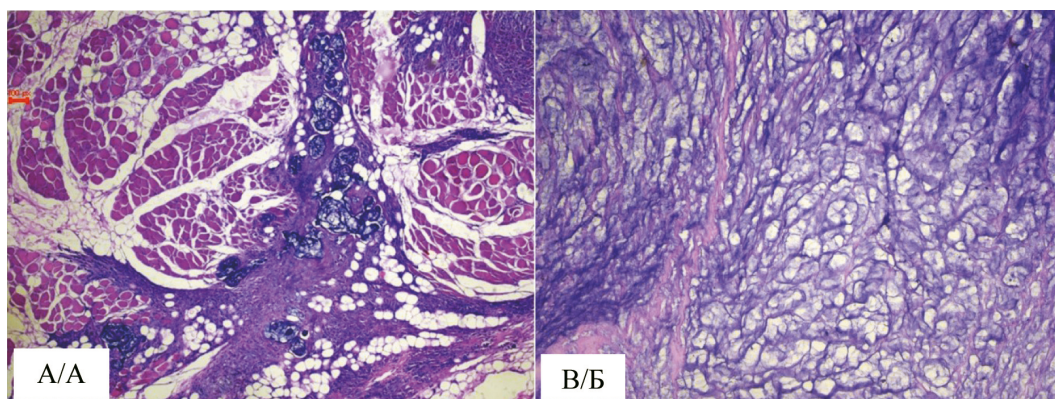


Fig. 2. Microphoto. Histopathological images of the primary and metastatic tumors. A – metastases of well-differentiated mucinous carcinoma in the right rectus abdominis muscle; B – well-differentiated mucinous carcinoma of the stomach removed 15 years ago. H&E staining, $\times 100$. Note: created by the authors

Рис. 2. Микрофото. Патогистологическая картина первичной и метастатической опухолей. А – метастаз высокодифференцированной муцинозной карциномы в правую прямую мышцу живота; Б – высокодифференцированная муцинозная карцинома желудка, удаленная 15 лет назад. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Примечание: рисунок выполнен авторами

borders of the tumor were determined by palpation. Visually, the tumor did not invade the anterior layer of the right rectus sheath and did not invade into the linea alba. The tumor was completely excised with a >1.0 -cm resection margin via full-thickness resection of the abdominal wall. Macroscopically, the tumor invaded the parietal peritoneum and no visible seedlings were found on the parietal and visceral peritoneal surface. The abdominal wall defect was reconstructed with prolene mesh.

No complications were observed in the postoperative period. The pathological examination of the excised tumor revealed the tumor measuring $72 \times 51 \times 41$ mm, not extending beyond the anterior and medial wall of the sheath of the right rectus abdominis muscle; mucinous cancer infiltrating the striated muscles with invasion into the parietal peritoneum; negative resection margins. Histopathological specimens of the primary tumor were retrieved from the archives and sent, along with specimens of the metastatic tumor, to

another oncology pathologist. The final consensual histopathological diagnosis was mucinous carcinoma in both cases (Fig. 2). Metastatic tissue was stained for CDX2 and CK20 on paraffin-embedded tissue. Nuclear expression of CDX2 and cytoplasmic staining for CK20 were observed (Fig. 3). The patient underwent eight cycles of adjuvant chemotherapy. A six-month follow-up examination revealed no signs of local recurrence or metastases.

Discussion

Recurrence of gastric carcinoma typically occurs within 5 years after radical surgery, with peritoneum and liver being the most frequent sites of metastasis, and late recurrences are extremely rare [4]. Limited reports suggest that <10 % of patients with gastric cancer who undergo radical surgery experience recurrence at 5 years, and <2 % at 10 years [6].

C.H. Shin et al. reported on 266 (266/1299) patients with recurrence after curative gastrectomy. The early

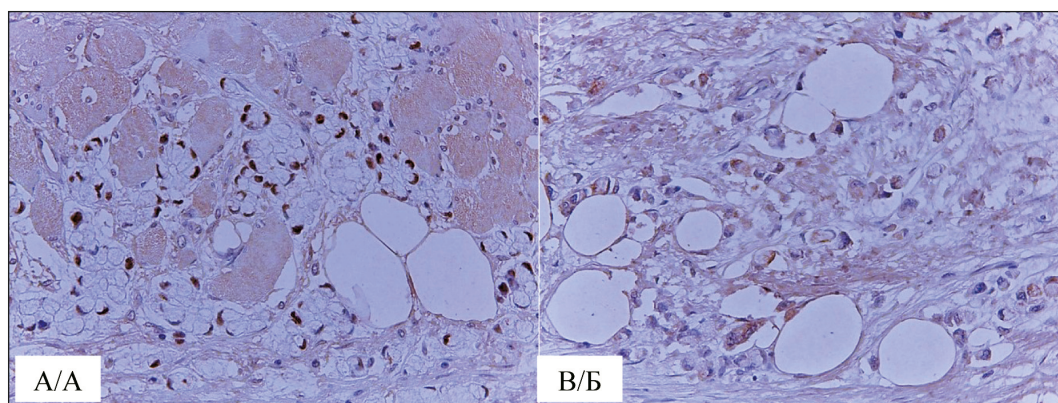


Fig. 3. Microphoto. Immunohistochemical staining of metastatic tumors for CDX2 and CK20. A – nuclear expression of CDX2; B – cytoplasmic staining for CK20, $\times 200$. Note: created by the authors

Рис. 3. Микрофото. Иммуногистохимическое окрашивание метастатической опухоли на CDX2 и CK20. А – нуклеарная экспрессия CDX2; Б – цитоплазматическое окрашивания CK20, $\times 200$. Примечание: рисунок выполнен авторами

(<2 years) recurrence rate was 68.4 %, the intermediate (2 to 5 years) rate was 22.9 %, and the late (>5 years) rate was 8.6 % [2]. According to the authors, no clear definition has been established for late recurrence of gastric carcinoma. Most reports have described cases recurring over 5 years after surgery.

Extra-abdominal solitary recurrences after radical gastrectomy for gastric cancer are very rare, but can be explained by the mechanisms of metastasis. Skeletal muscle metastasis from carcinoma is very rare, and the most common primary sites are lung (25 %), followed by genitourinary (22.3 %), gastrointestinal (21 %), and breast (8.2 %) [5].

Despite the substantial long time from the removal of the primary tumor and non-specific site of distant metastasis in our patient with a history of gastric carcinoma, the tumor was considered to be late metastasis from the primary tumor on the bases of the same histopathological type of the tumors and absence of any primary carcinomas in other sites. In addition, the metastatic tumor expressed nuclear staining for CDX2 and cytoplasmic staining for CK20, which was consistent with the gastrointestinal origin of the tumor. As mentioned earlier, total colonoscopy detected no lesions suggestive of colorectal carcinoma.

According to studies of Tuoheti et al., only 30 cases of skeletal muscle metastasis from gastric carcinoma had been reported in the literature since the 1960s till 2004 [5]. In most reported cases, skeletal muscle involvement was associated with synchronous hepatic and/or lung metastasis. Our case is similar to that reported by Koga et al. and that by Aguirre et al., in which solitary skeletal muscle metastasis developed in the absence of liver or lung involvement [7, 8].

According to some authors, from a physiological perspective, it is difficult to explain why skeletal muscle is only rarely affected by hematogenous dissemination given its high vascularity and total mass accounting for nearly 50 % of total body weight [8, 9, 10]. The most reasonable mechanism for solitary skeletal muscle metastasis can be liver- and lung-

bypass of carcinoma cells, the likelihood of which is extremely rare. Skeletal muscle metastasis associated with involvement of the liver and/or lung can likely develop as a re-metastasis from the secondary foci.

From a scientific and clinical point of view, another interesting aspect of this case is that the metastasis was detected after a very long period of time. In the medical literature such metastases are called “late metastases”, which are detected more than 10 years from the elimination of the primary tumor and without evidences of a local recurrence. This latency explained by the dormancy of the extravasated cancer cells, which has also been termed “a temporary mitotic arrest” [11]. It should be noted that very small number of cancer cells, that successfully extravasate, result in metastases. Most extravasated cancer cells remain as single cells or form small clusters called micrometastases and become dormant [12]. Dormant state is defined as non-proliferating state or cell cycle arrest that results in a prolonged G_0 phase [11, 12]. Dormancy results from the absence of growth factor signaling, the actions of suppressor genes, the absence of an activated angiogenesis at the micrometastatic site and the presence of immunological factors [12]. Extravasated cancer cells can escape elimination by the immune system through several mechanisms. Release of cytokines and chemokines from cancer cells contributes to the creation of immunosuppressive environment. Recruitment of immature dendritic cells and macrophages, which suppress the abilities of mature counterparts to eliminate tumor cells by blocking T-cell activation and phagocytosis, maintains this environment as well. Formation of immunosuppressive environment is also maintained by so-called hybrid E/M (epithelial/mesenchymal) cells, which are formed through the programmed process of epithelial mesenchymal transition (EMT). Activation of EMT causes carcinoma cells to lose their epithelial properties (apical-basal polarity and intercellular junctions) and acquire invasive and migratory capabilities, which are characteristics of mesenchymal cells. Those gained mesenchymal properties are the primary drivers

of the metastasis. In other words, through the process of EMT, carcinoma cells acquire stem-like properties and become chemoresistant [13]. It should be noted that when micrometastases escape the aforementioned obstacles, the cancer cells can form macrometastases defined as metastases greater than 2 mm in diameter [12].

Late metastases are of particular concern and become a subject of attention after organ transplantation from donors with a long history of malignancy. Clinical evidence proved that the transplanted organ could inadvertently transmit an undetected population of tumor cells even decades after the removal of the primary tumor in the donor. Approximately 40 % of recipients of organs from donors with a history of cancer may develop related malignancies. The tumor cell population was confirmed to be of donor origin, as shown by karyotyping or other markers [11]. One of the consequences of the skepticism on this issue is that some of these “late” metastases may have been classified as “tumors of unknown primary” [14].

The clinical features of carcinoma metastasis to skeletal muscles closely resemble those of soft tissue sarcomas in many respects. Diagnosis is confirmed on the bases of histopathological examination of biopsy specimens taken by needle. However, prior to pathological diagnosis, radiographic evaluation of the mass often provides valuable information with regard to

the overall assessment and treatment strategy for the tumor. Treatment options may include radiotherapy, chemotherapy and surgical excision depending on the clinical setting and the condition of the patient [5].

Our case is also unique in that the patient did not receive adjuvant therapy despite the advanced loco-regional disease, and the solitary metastasis in the skeletal muscle was detected 15 years after curative surgery. The tumor was limited to the right rectal muscle sheath without invasion of the metastasis into the linea alba (epicenter of the tumor was in the middle of the right abdominis rectus muscle), which excludes iatrogenic metastases from the primary tumor.

The present case demonstrates two unusual features of gastric carcinoma: very late recurrence and solitary soft-tissue metastasis in a patient who underwent total gastrectomy for advanced gastric carcinoma and did not receive chemotherapy either before or after radical gastrectomy.

Conclusion

Our case report demonstrates that gastric cancer metastases to skeletal muscle can occur even 15 years after a curative gastrectomy. In other words, the detection of soft tissue tumors developing in patients even 15 years after gastrectomy for gastric cancer does not rule out the possibility of metachronous metastasis from the primary gastric tumor.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Shin C.H., Lee W.Y., Hong S.W., Chang Y.G. Characteristics of gastric cancer recurrence five or more years after curative gastrectomy. *Chin J Cancer Res.* 2016; 28(5): 503–10. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.05.
3. Nakagawa M., Kojima K., Inokuchi M., Kato K., Sugita H., Kawano T., Sugihara K. Patterns, timing and risk factors of recurrence of gastric cancer after laparoscopic gastrectomy: reliable results following long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(10): 1376–82. doi: 10.1016/j.ejso.2014.04.015.
4. Shirashi N., Inomata M., Osawa N., Yasuda K., Adachi Y., Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 2000; 89(2): 255–61. doi: 10.1002/1097-0142(20000715)89:2<255::aid-cnrcr8>3.0.co;2-n.
5. Tuoheti Y., Okada K., Osanai T., Nishida J., Ehara S., Hashimoto M., Itoi E. Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34(4): 210–14. doi: 10.1093/jjco/hyb036.
6. Lee J.H., Kim H.I., Kim M.G., Ha T.K., Jung M.S., Kwon S.J. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surgery.* 2016; 159(4): 1090–98. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.002.
7. Koga Y., Baba Y., Harada K., Kosumi K., Shigaki H., Kurashige J., Ishimoto T., Iwatsuki M., Miyamoto Y., Sakamoto Y., Yoshida N., Baba H. Multiple skeletal muscle metastases from poorly differentiated gastric adenocarcinoma. *Surg Case Rep.* 2015; 1(1): 105. doi: 10.1186/s40792-015-0108-3.
8. Aguirre L.E., Salcedo J., Zuquello R., Garcia-Buitrago M., Ardalan B. Metastatic involvement of skeletal muscle from gastric adenocarcinoma. *Oxf Med Case Reports.* 2019; (8): 369–73. doi: 10.1093/omcr/omz081.
9. Kondo S., Onodera H., Kan S., Uchida S., Toguchida J., Imamura M. Intramuscular metastasis from gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2002; 5(2): 107–11. doi: 10.1007/s101200200018.
10. Tougeron D., Hamidou H., Dujardin F., Maillard C., Di Fiore F., Michel P. Unusual skeletal muscle metastasis from gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009; 33(6–7): 485–87. doi: 10.1016/j.gcb.2009.03.018.
11. Friberg S., Nyström A. Cancer Metastases: Early Dissemination and Late Recurrences. *Cancer Growth Metastasis.* 2015; 8: 43–49. doi: 10.4137/CGM.S31244.
12. Castaneda M., den Hollander P., Kuburich N.A., Rosen J.M., Mani S.A. Mechanisms of cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2022; 87: 17–31. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.10.006.
13. Jolly M.K., Somarelli J.A., Sheth M., Biddle A., Tripathi S.C., Armstrong A.J., Hanash S.M., Bapat S.A., Rangarajan A., Levine H. Hybrid epithelial/mesenchymal phenotypes promote metastasis and therapy resistance across carcinomas. *Pharmacol Ther.* 2019; 194: 161–84. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.007.
14. Luke C., Koczwara B., Karapetis C., Pittman K., Price T., Kotasek D., Beckmann K., Brown M.P., Roder D. Exploring the epidemiological characteristics of cancers of unknown primary site in an Australian population: implications for research and clinical care. *Aust N Z J Public Health.* 2008; 32(4): 383–89. doi: 10.1111/j.1753-6405.2008.00260.x.

Поступила/Received 28.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 18.11.2025

Принята к публикации/Accepted 27.11.2025

ABOUT THE AUTHORS

Ramiz B. Bayramov, MD, DSc, Professor, Department of Oncology, Head of Thoracoabdominal Surgical Oncology unit of Oncologic Clinic, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). ORCID: 0000-0002-4092-7738.

Simara E. Huseynova, MD, PhD, Department of Oncology, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). ORCID: 0000-0002-8379-0911.

Zaur A. Maharramov, Resident Physician, Department of Oncology, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). ORCID: 0009-0002-5036-0023.

Farid R. Bayramli, Resident Physician, Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). ORCID: 0009-0008-3602-1619.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ramiz B. Bayramov: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Simara E. Huseynova: general project management, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zaur A. Maharramov: planning and analysis of work.

Farid R. Bayramli: significant contribution to the drafting of the manuscript, preparation of informative radiological images.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 04/01/2024).

Acknowledgments

The authors express their deep gratitude to Habil Kamil oghlu Muradov, Professor of the Department of Cytology, Embryology and Histology of the Azerbaijan Medical University for the accurate pathological diagnosis and for selecting and obtaining the appropriate microscopic images and to Shahin Shalbuz oghlu Osmanov, PhD, Pathologist at the Saf Clinic, for consultation in clarifying the pathohistological characteristics of primary and metastatic tumors, and conducting an immunohistological study on material obtained from a metastatic tumor.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Байрамов Рамиз Бахтияр оглы, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и руководитель отделения торакоабдоминальной хирургической онкологии, Онкологическая клиника, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). ORCID: 0000-0002-4092-7738.

Гусейнова Симара Эльдар кзы, MD, PhD, врач-лаборант кафедры онкологии, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). ORCID: 0000-0002-8379-0911.

Магеррамов Заур Аяз оглы, врач-резидент кафедры онкологии, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). ORCID: 0009-0002-5036-0023.

Байрамлы Фарид Рамиз оглы, врач-резидент кафедры лучевой диагностики и терапии, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). ORCID: 0009-0008-3602-1619.

ВКЛАД АВТОРОВ

Байрамов Рамиз Бахтияр оглы: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гусейнова Симара Эльдар кзы: общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Магеррамов Заур Аяз оглы: планирование и анализ работы.

Байрамлы Фарид Рамиз оглы: значительный вклад в написание черновика статьи, подготовка информативных радиодиагностических снимков.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.01.24).

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность д.м.н. Габилу Камил оглы Мурадову – профессору кафедры цитологии, эмбриологии и гистологии Азербайджанского медицинского университета за точную патогистологическую диагностику и за подбор и получение соответствующих микроскопических снимков и к.м.н. Шахину Шалбуз оглы Османову – патогистологу клиники Саф за консультацию в уточнении патогистологической характеристики первичной и метастатической опухолей и проведение иммуногистологического исследования на материале, полученном из метастатической опухоли.

К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЮРИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ДЫХНО



Юрий Александрович Дыхно – заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор в третьем поколении. Он является представителем врачебной династии, отдавшей медицине более 700 лет.

В 1964 г. Ю.А. Дыхно с отличием закончил лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института и был рекомендован в клиническую ординатуру Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН (1964–1966 гг.), в 1966–1969 гг. был аспирантом, в 1974–1976 гг. – докторантом этого института. В 1967 г. Ю.А. Дыхно совместно с проф. Т.Т. Дауровой впервые в СССР применил силиконовый каучук для инъекционной объемной пластики мягких тканей. В 1969 г. Ю.А. Дыхно защитил кандидатскую диссертацию «Силиконовый каучук и объемная пластика мягких тканей». После окончания аспирантуры Ю.А. Дыхно был принят ассистентом на кафедру госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно Красноярского медицинского института.

С 1971 г. началась научно-педагогическая и практическая деятельность Ю.А. Дыхно, связанная с онкологией. В 1974 г. Ю.А. Дыхно впервые в мире совместно с проф. А.В. Лившицем выполнил электростимуляцию кишечного трансплантата при пластике нейрогенного склерозированного мочевого пузыря у больных с травматической болезнью спинного мозга. В 1977 г. он впервые за Уралом выполнил тонкокишечную пластику склерозированного нейрогенного мочевого пузыря. В 1980 г. Ю.А. Дыхно защитил докторскую диссертацию на тему «Кишечная пластика нейрогенного мочевого пузыря в сочетании с электростимуляцией кишечного трансплантата у больных травматической болезнью спинного мозга». В 1981 г. им была ор-

ганизована кафедра клинической онкологии с курсом последиplomного образования Красноярского медицинского института, хотя история выделения онкологии в самостоятельную дисциплину в вузе началась еще в 1977 г., когда был сформирован доцентский курс по онкологии.

Наряду с обучением студентов классической онкологии с 1983 г. профессор Ю.А. Дыхно организовал обучение на циклах тематического и общего усовершенствования врачей терапевтического и хирургического профиля «Современные принципы диагностики и лечения злокачественных новообразований» и «Принципы ранней диагностики злокачественных опухолей». Заложенные им традиции обучения до сих пор являются важным аспектом послевузовского образования, подготовки на циклах повышения квалификации, профессиональной переподготовки и клинической ординатуры по онкологии.

Профессор Ю.А. Дыхно на протяжении 30 лет руководил клинической базой Красноярского краевого клинического онкологического диспансера и одновременно в течение 16 лет был заведующим отделением онкоторакальной хирургии. Ассоциацией врачей Красноярского края профессор Ю.А. Дыхно признан лучшим хирургом 2000 г. с вручением «Золотого скальпеля». В 2001 г. профессору Ю.А. Дыхно присвоено звание «Заслуженный врач РФ». Как разносторонний хирург, Ю.А. Дыхно на протяжении долгой онкологической карьеры овладел полным объемом операций на органах головы и шеи, грудной и брюшной полостях, органах мочевыделительной системы, при гинекологических заболеваниях, опухолях мягких тканей. Им выполнены эксклюзивные операции с одномоментным удалением гортани и пищевода

и восстановлением естественного прохождения пищи с использованием желудка, резекция 9 колец трахеи и внедрены симультанные операции.

В научно-практическом плане Ю.А. Дыхно внедрил в работу онкологического диспансера 48 новых методов диагностики и лечения онкобольных. Под руководством профессора Ю.А. Дыхно были заложены актуальные научные направления деятельности кафедры: онкоэпидемиология, современные методы диагностики и лечения злокачественных опухолей, онкоиммунология, реабилитация и качество жизни онкологических больных. Результаты его научных трудов были опубликованы во многих методических рекомендациях и ряде монографий.

В 2006 г. в состав кафедры дополнительно был включен курс лучевой терапии, что позднее создало предпосылки для появления возможности обучать клинических ординаторов по новой дисциплине «Радиология». Сегодня кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования пользуется заслуженной популярностью у выпускников КрасГМУ, поэтому она ежегодно выпускает 15–20 ординаторов по специальностям «онкология» и «радиология».

Студенты и ординаторы уважают профессора Ю.А. Дыхно за принципиальность оценки знаний, богатый жизненный и врачебный опыт, который он передает молодым поколениям. Неподдельный интерес у обучающихся всегда вызывает разбор клинических случаев злокачественных новообразований различных локализаций у постели больного. Профессор Ю.А. Дыхно тщательно, на протяжении всего учебного цикла, подбирает нужных пациентов и отрабатывает практические навыки, необходимые в ежедневной работе не только будущих онкологов, но и врачей других специальностей. Как педагог со стажем, он всегда поддерживает дисциплину на занятиях и требует строгого соблюдения принципов этики и деонтологии в общении с пациентами.

В процессе обучения лекции профессора Ю.А. Дыхно всегда собирали большие аудитории и играли существенную роль в популяризации он-

кологии среди студентов, интернов, ординаторов и врачей. Многие поколения онкологов получили образование под руководством Ю.А. Дыхно. Сегодня они трудятся в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере, а также в районах Красноярского края и за его пределами.

Под руководством профессора Ю.А. Дыхно защищено 9 кандидатских и 2 докторские диссертации. Он является автором более 500 статей, опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях, 12 монографий, 17 рационализаторских предложений и 6 патентов. Он неоднократно получал гранты РГНФ и Красноярского фонда науки. При его непосредственном участии были созданы 12 учебно-методических пособий по онкологии, в том числе с грифом УМО, которые признавались научно-педагогическим сообществом лучшими учебными пособиями КрасГМУ.

Ю.А. Дыхно осуществляет пропаганду знаний по онкологии в СМИ – постоянно выступает по радио и на телевидении. Авторитет Ю.А. Дыхно был неоднократно признан среди коллег, он член правления Всероссийского общества онкологов, учебно-методической комиссии по преподаванию онкологии при Минздраве РФ, Проблемной комиссии по онкологии при Томском НИИ онкологии, двух специализированных ученых советов по защите докторских и кандидатских диссертаций, является почетным профессором КрасГМУ. В течение 30 лет (1977–2007 гг.) Ю.А. Дыхно был Председателем правления краевого общества онкологов.

За заслуги перед городом он награжден золотым знаком «Герб города Красноярска», грамотами Министерства здравоохранения РФ, губернатора Красноярского края, администрации г. Красноярска, Федерального медико-биологического агентства, благодарственными письмами и дипломами КрасГМУ. Ассоциацией ветеранов боевых действий органов внутренних дел и внутренних войск России награжден медалью «За мужество и гуманизм». Его имя внесено в энциклопедические справочники «Звезды Красного Яра» и «Деятели российской онкологии».

Коллеги и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Юрия Александровича Дыхно с 85-летним юбилеем и желают долгих лет жизни, личного счастья и дальнейших успехов в педагогической и научной деятельности.

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Е.Ю. ЗЛАТНИК



21 декабря 2025 года отмечает свой 70-летний юбилей доктор медицинских наук, профессор Елена Юрьевна Златник.

Видный ученый в области онкоиммунологии, Елена Юрьевна Златник родилась в семье врачей. После окончания в 1979 г. Ростовского медицинского института с отличием Е.Ю. Златник работала на кафедре микробиологии, затем младшим научным сотрудником в Ростовском институте эпидемиологии, микробиологии и гигиены, где выполнила кандидатскую диссертацию по исследованию локального иммунитета при применении препарата лактоглобулина, которую защитила в 1987 г. С 1988 по 1993 г. работала младшим научным сотрудником в отделе иммунитета и аллергии в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета, где изучала вопросы экспериментальной, лабораторной и клинической иммунологии, иммунодиагностики и иммунотерапии. В 1993 г. Е.Ю. Златник пришла работать старшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной гормонотерапии опухолей в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, с 1995 г. она являлась ведущим научным сотрудником, затем с 2006 г. — главным научным сотрудником патологоанатомического отделения с цитологией и группой «Культура тканей», а затем лаборатории иммунофенотипирования опухолей.

Е.Ю. Златник занималась оценкой иммунного статуса у онкологических больных при проведении различных методов химиотерапии, иммунотерапии, магнитотерапии и других методов лечения, а также изучением иммунологических механизмов действия этих методов. На основании проведенных исследований Е.Ю. Златник в 2003 г. успеш-

но защитила докторскую диссертацию на тему «Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологичных жидких тканях у онкологических больных». В 2006 г. Е.Ю. Златник присуждено звание профессора.

Ведущий ученый института в области онкоиммунологии, профессор Е.Ю. Златник проводит экспериментальные и клиничко-диагностические исследования, занимается оценкой иммунного статуса и факторов локального иммунитета онкологических больных, изучением иммунологии опухолей, а также роли и места иммунопрепаратов в комплексном лечении злокачественных новообразований; исследованием взаимодействия опухоли и регуляторных систем организма-опухоленосителя; иммунодиагностикой и иммунотерапией опухолей; определением противоопухолевой и иммуномодулирующей активности наноразмерных частиц и других новых противоопухолевых веществ при воздействии физических факторов в эксперименте.

Ряд фундаментальных исследований Е.Ю. Златник нашли отражение в более чем 800 научных работах, она является соавтором 64 патентов на изобретения, один из которых награжден дипломом «100 лучших изобретений России-2012».

За 32 года работы в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России Елена Юрьевна Златник стала настоящим профессионалом, пройдя путь от старшего до главного научного сотрудника, на протяжении всего этого времени она оказывает существенную помощь диссертантам-клиницистам в подготовке и выполнении иммунологических фрагментов их кандидатских и докторских диссертационных работ. Профессор Е.Ю. Златник является научным руководителем или консультантом 7

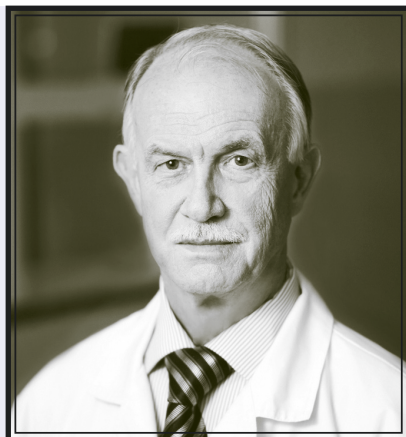
кандидатских и 1 докторской диссертации, а также многих курсовых и дипломных работ студентов Южного федерального университета. Она участвует в обучении ординаторов, читает лекции по иммунологии. Е.Ю. Златник – член диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, член Ученого совета при НМИЦ онкологии, она входит в состав Этического комитета,

а также является членом общества иммунологов. Е.Ю. Златник – постоянный участник научных конференций, съездов, симпозиумов.

Коллеги знают Елену Юрьевну Златник как целеустремленного, вдумчивого, опытного и преданного работе ученого, который обладает невероятным запасом знаний, эрудицией, умеет сопоставлять и анализировать.

Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Елену Юрьевну с юбилеем. В своей работе Вы нашли самый короткий путь к успеху – Вы искренне любите свое дело и получаете большое удовольствие от сделанного. Мы от всей души желаем Вам крепкого здоровья, всегда прекрасного настроения, оптимизма, благополучия и творческого долголетия.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА П.В. СВЕТИЦКОГО



7 декабря 2025 г., на 84-м году ушел из жизни Павел Викторович Светицкий – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии.

Павел Викторович Светицкий родился в 1942 г. в Ташкенте. В 1966 г. закончил Ташкентский государственный медицинский институт. Сначала работал врачом-хирургом, затем – отоларингологом в клинической больнице № 1 г. Ташкента.

В 1972 г. П.В. Светицкий защитил кандидатскую диссертацию на тему «К вопросу о гормональном генезе папиллом гортани». В 1973 г. он был принят отоларингологом в Ташкентский городской онкологический диспансер, где впоследствии возглавил первое в Узбекистане отделение опухолей головы и шеи. В 1975 г. Павел Викторович Светицкий стал ассистентом кафедры онкологии Ташкентского медицинского института.

В 1978 г. П.В. Светицкий был принят старшим научным сотрудником в Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии Министерства здравоохранения УзССР. Там же он был назначен заведующим клиническим отделом. Под его руководством отделение опухолей головы и шеи стало лечебно-методическим центром Узбекской ССР по изучению и разработке современных методов диагностики и лечения ОГШ. В 1985 г. Павел Викторович Светицкий защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексные методы лечения больных злокачественными опухоля-

ми головы и шеи с использованием локальной гипертермии».

В 1989 г. П.В. Светицкий переехал в Ростов-на-Дону и был принят на работу в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт ведущим научным сотрудником, а в 1996 г. назначен руководителем отдела опухолей головы и шеи. В 1991 г. П.В. Светицкому присвоено звание «профессор», а в 2008 г. он был удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Более 60 лет Павел Викторович Светицкий посвятил медицине и более 35 лет трудился в Ростовском онкоцентре. П.В. Светицкий с полной самоотдачей служил медицине и науке, внес огромный вклад в развитие современной онкологии. Для коллектива и пациентов профессор П.В. Светицкий – профессионал высокого класса, чуткий, внимательный врач, увлеченный ученый, ответственный сотрудник и замечательный человек.

Павел Викторович Светицкий пользовался заслуженным авторитетом у коллег и многочисленных учеников как в России, так и за рубежом. Он – автор свыше 500 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях России, Узбекистана, Азербайджана, Италии, Индии, Германии и США, 45 патентов на изобретения, а также 4 монографий и 1 сборника по вопросам лечения опухолей головы и шеи. Профессор П.В. Светицкий был членом Ученого совета НМИЦ онкологии Минздрава России, входил в состав редакции научного журнала «Опухоли головы и шеи». Под его руководством защищены 22 кандидатские и 2 докторские диссертации.

Светлая память о Павле Викторовиче навсегда останется в сердцах всех, кто его знал. Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.



NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru