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

# СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 25, № 1' 2026

# SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические исследования

Экспериментальные и лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 25, № 1' 2026
СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**сайт: www.siboncoj.ru**

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

Журнал включен в РЖ и БД ВИНИТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals 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 27.03.2026 г.
Формат 60x84 1/8.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 24,5; усл. печ. л. 22,8; уч.-изд. л. 23,6.
Тираж 1000 экз. Заказ 526. Свободная цена.
Учебная производственная типография ТГУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

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

# СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

# SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

**Том 25, № 1 2026**

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

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

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

# SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

# SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

**Vol. 25, № 1 2026**

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

**Web-site: www.siboncoj.ru**

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

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

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

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Digital Certificate No FC77-85416 of June 13, 2023). Series PI No. ФС77-85416.

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

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

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

Printed: 27.03.2026
Format: 60x84 $^1/_8$. Litho

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

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

**Editor-in-Chief:**
E.L. Choynzonov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
**Associate Editors:**
V.E. Goldberg, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
N.V. Cherdyntseva, *PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
V.I. Chernov, *MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
**Executive Editors:**
S.G. Afanasyev, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
I.V. Kondakova, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

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

# СОДЕРЖАНИЕ


**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

***Воробьев В.А., Акперов Г.Р., Бакланова О.В., Мицкевич Д.С., Ковалев Е.В., Попов И.П., Кернер Д.В., Азизов З.С.*** Сравнение трансперинеальной и трансректальной биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях: рандомизированное контролируемое исследование ..... 5

***Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Багателия З.А., Лебедев С.С., Кобзев Ю.Н., Ланцынова А.В., Абрамов К.А., Кудряш Е.Б., Аладин М.Н.*** Перспективные технологии молекулярно-генетической диагностики у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы ..... 18

***Родина А.Д., Поляков В.Г., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Горбунова Т.В., Варфоломеева С.Р.*** Интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием ..... 28

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

***Молоков А.Ю., Гервас П.А., Коллантай О.В., Дударь Г.Е., Ванг Л., Хуан Ч., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.*** Изучение функциональной значимости конфликтного варианта гена *RAD51D* при раке молочной железы (на англ.) ..... 46

***Лысенко Д.А., Колесников В.Е., Галина А.В., Владимирова Л.Ю., Шевченко А.Н., Ходакова Д.В., Кузнецова М.А., Шульга А.А., Власов С.Н.*** Изучение противоопухолевой активности индол-3-пропионовой кислоты и ее комбинации с химиопрепаратами в исследовании *in vivo* ..... 54

***Богданов А.А., Богданов Ан.А., Бурдаков В.С., Митусова К.А., Моисеенко В.М.*** Противоопухолевые эффекты внеклеточного ощелачивания: гидрокарбонат натрия модулирует функцию митохондрий, динамику лизосом и миграционную активность опухолевых клеток. (на англ.) ..... 62

***Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П.*** Стволовые клетки колоректального рака в первичной опухоли .... 74

***Долгова Д.Р., Генинг С.О., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Мягдиева И.Р., Генинг Т.П., Дарвин Нирмала Снеха.*** Коэкспрессия длинных некодирующих РНК *MALAT1, HOTAIR, PVT1* с провоспалительными цитокинами в формировании платинорезистентного фенотипа при раке яичников ..... 85

**ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ**

***Селихова Е.А., Сагов И.Р., Сухих Е.С., Стахова О.М., Грибова О.В., Великая В.В., Старцева Ж.А., Бразовский К.С., Конев А.В., Сутыгина Я.Н.*** Создание базы данных клинически значимых радиобиологических показателей опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной терапии ..... 95

**ОБЗОРЫ**

***Блинова К.А., Кострыгин А.К., Малеева А.М., Алексеев В.В., Фролова Д.Е., Золкина М.А., Блинова А.А., Копышева Е.Н., Гудухин А.А., Мишина И.Е.*** Рак молочной железы у молодых женщин: современные данные об эпидемиологии, клинических особенностях и персонализированных подходах к лечению и профилактике ..... 107

***Алентов И.И., Сергеева Н.С., Шуманская Д.В., Кармакова Т.А., Пикин О.В., Маршутина Н.В., Каприн А.Д.*** HE4 – потенциальный опухолеассоциированный маркер при раке легкого ..... 123

***Вторушин С.В., Черняков А.А., Таширева Л.А.*** HER2-low рак молочной железы: новая биологическая сущность или терапевтическая дефиниция? Современный взгляд на проблему ..... 135

***Березникова Д.А., Станоевич У.С.*** Биохимические маркеры метаболизма скелетных мышц, клиническое значение в онкологии: обзор литературы ..... 146

***Lalu Muhammad Irham, Wirawan Adikusuma, Sabiah Khairi, Syarifatul Mufidah, Rahmat Dani Satria, Eko Mugiyanto, Indra Jaya, Darmawi Darmawi, Petrina Theda Philothra, Desti Rahmawati, Siska Widiastuti, Putri Permata Suka Admanegara, Rista Yulianti, Brilliant Citra Wirashada, Baik Heni Rispawati, Rockie Chong.*** Глобальный библиометрический анализ научного сотрудничества в исследованиях по проблемам рака предстательной железы и биоинформатики. (на англ.) ..... 155

**СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

***Иванова А.Г., Брагина О.Д., Варвашеня Р.Н., Ларькина М.С., Чернов В.И., Романова А.А., Фролова И.Г., Табакаев С.А., Паталяк С.В., Бритвина М.А.*** Возможности диагностики костных метастазов у больных люминальным раком молочной железы с помощью таргетной GRPR-визуализации ..... 170

***Садыхова Л.З., Исламов Ф.Э., Сисакян В.Г., Селюнина Н.А., Шифон С.А., Жданова Е.А.*** Агрессивная ангиомиксома тазовой области: клинико-морфологические особенности и оптимизация хирургического подхода ..... 179

***Исаева Г.К., Сарычева М.М., Важенин А.В., Дубинина А.В., Шевелева К.М., Макрута И.В.*** Эффективность применения комбинированной химиоиммунотерапии в 1-й линии диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Клинический случай ..... 186

***Теодорович О.В., Гамеева Е.В., Сулейманов С.И., Шатохин М.Н., Борисенко Г.Г., Бабкин А.С.*** Эффективность и безопасность ND:YAG-лазерной энергии в лечении пациента с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря труднодоступной локализации. Клиническое наблюдение ..... 192

# CONTENTS

## CLINICAL STUDIES

***Vorobev V.A., Akperov G.R., Baklanova O.V., Mitskevich D.S., Kovalev E.V., Popov I.P., Kerner D.V., Azizov Z.S.*** Comparison of transperineal and transrectal prostate biopsy in the outpatient setting: a randomized controlled trial ..... 5

***Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Bagateliya Z.A., Lebedev S.S., Kobzev Yu.N., Lantsynova A.V., Abramov K.A., Kudryash E.B., Aladin M.N.*** Promising molecular genetic diagnostic technologies in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma ..... 18

***Rodina A.D., Polyakov V.G., Krylov A.S., Kashanina A.L., Gorbunova T.V., Varfolomeeva S.R.*** Intrathecal chemotherapy in the complex treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis ..... 28

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

***Molokov A.Yu., Gervas P.A., Kollantay O.V., Dudar G.E., Wang L., Huang Zh., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V.*** Functional analysis of the *RAD51D* gene conflicting variant in breast cancer ..... 46

***Lysenko D.A., Kolesnikov V.E., Galina A.V., Vladimirova L.Yu., Shevchenko A.N., Khodakova D.V., Kuznetsova M.A., Shulga A.A., Vlasov S.N.*** *In vivo* study of the antitumor activity of indole-3-propionic acid and its combination with chemotherapy drugs ..... 54

***Bogdanov A.A., Bogdanov An.A., Burdakov V.S., Mitusova K.A., Moiseyenko V.M.*** Antitumor effects of extracellular alkalization: sodium bicarbonate modulates mitochondrial function, lysosomal dynamics and migration activity of cancer cells ..... 62

***Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P.*** Cancer stem cells in colorectal cancer ..... 74

***Dolgova D.R., Gening S.O., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Myagdieva I.R., Gening T.P., Darwin Nirmala Sneha.*** Coexpression of lncRNAs *MALAT1* and *HOTAIR* with pro-inflammatory cytokines in the formation of a platinum-resistant phenotype of ovarian cancer ..... 85

## ONCOLOGY PRACTICE

***Selikhova E.A., Sagov I.R., Sukhikh E.S., Stakhova O.M., Gribova O.V., Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Brazovsky K.S., Konev A.V., Sutygina Ya.N.*** Creation of a database of radiobiological parameters of tumors and normal tissues based on clinical data of photon and neutron radiation therapy ..... 95

## REVIEWS

***Blinova K.A., Kostrygin A.K., Maleeva A.M., Alekseev V.V., Frolova D.E., Zolkina M.A., Blinova A.A., Kopysheva E.N., Gudukhin A.A., Mishina I.E.*** Breast cancer in young women: current data on epidemiology, clinical features and personalised approaches to treatment and prevention ..... 107

***Alentov I.I., Sergeeva N.S., Shumanskaya D.V., Karmakova T.A., Pikin O.V., Marshutina N.V., Kaprin A.D.*** HE4 as a potential tumor-associated marker in lung cancer ..... 123

***Vtorushin S.V., Chernyakov A.A., Tashireva L.A.*** HER2-low breast cancer: a new biological entity or a therapeutic definition? A current view of the problem ..... 135

***Bereznikova D.A., Stanoevich U.S.*** Biochemical markers of skeletal muscle metabolism and their clinical signifiance in oncology: a literature review ..... 146

***Lalu Muhammad Irham, Wirawan Adikusuma, Sabiah Khairi, Syarifatul Mufidah, Rahmat Dani Satria, Eko Mugiyanto, Indra Jaya, Darmawi Darmawi, Petrina Theda Philothra, Desti Rahmawati, Siska Widiastuti, Putri Permata Suka Admanegara, Rista Yulianti, Brilliant Citra Wirashada, Baik Heni Rispawati, Rockie Chong.*** A global bibliometric analysis of the scientific landscape and collaborative networks in prostate cancer and bioinformatics research ..... 155

## CASE REPORTS

***Ivanova A.G., Bragina O.D., Varvashenya R.N., Larkina M.S., Chernov V.I., Romanova A.A., Frolova I.G., Tabakaev S.A., Patalyak S.V., Britvina M.A.*** Potential of targeted GRPR imaging for the detection of bone metastases in patients with luminal breast cancer ..... 170

***Sadykhova L.Z., Islamov F.E., Sisakyan V.G., Selyunina N.A., Shifon S.A., Zhdanova E.A.*** Aggressive pelvic angiomyxoma: clinical and morphological characteristics and optimization of the surgical approach ..... 179

***Isaeva G.K., Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Dubinina A.V., Sheveleva K.M., Makruta I.V.*** Efficacy of combination of immunotherapy and chemotherapy as first-line treatment for disseminated non-small cell lung cancer: a case report ... 186

***Teodorovich O.V., Gameeva E.V., Suleymanov S.I., Shatokhin M.N., Borisenko G.G., Babkin A.S.*** Efficacy and safety of ND:YAG laser energy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer of difficult-to-access localization: A case report ..... 192

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-5-17
УДК: 616.65-076

CC BY 4.0

Для цитирования: *Воробьев В.А., Акперов Г.Р., Бакланова О.В., Мицкевич Д.С., Ковалев Е.В., Попов И.П., Кернер Д.В., Азизов З.С.* Сравнение трансперинеальной и трансректальной биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях: рандомизированное контролируемое исследование. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 5–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-5-17
For citation: *Vorobev V.A., Akperov G.R., Baklanova O.V., Mitskevich D.S., Kovalev E.V., Popov I.P., Kerner D.V., Azizov Z.S.* Comparison of transperineal and transrectal prostate biopsy in the outpatient setting: a randomized controlled trial. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 5–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-5-17

# СРАВНЕНИЕ ТРАНСПЕРИНЕАЛЬНОЙ И ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**В.А. Воробьев[1,2], Г.Р. Акперов[3], О.В. Бакланова[3], Д.С. Мицкевич[3], Е.В. Ковалев[3], И.П. Попов[3], Д.В. Кернер[4], З.С. Азизов[1]**

[1]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 50008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
[3]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»
Россия, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32
[4]ООО «Линия Жизни»
Россия, 664009, г. Иркутск, ул. Ширямова, 2

**Аннотация**

**Цель исследования –** сравнить диагностическую эффективность, безопасность и переносимость трансперинеальной (ТП) и трансректальной (ТР) биопсий предстательной железы, выполняемых амбулаторно под местной анестезией. **Материал и методы.** В рандомизированное контролируемое исследование включено 106 мужчин с подозрением на рак простаты. Пациенты случайным образом распределены в группы ТП (n=54) и ТР (n=52). Всем выполнена систематическая 12-точечная биопсия; при наличии очагов PI-RADS ≥3 – таргетная биопсия. Антибиотикопрофилактика назначалась только в ТР-группе. Первичной конечной точкой была частота выявления клинически значимого рака (ISUP ≥2). Вторичные исходы: общая детекция рака, осложнения (Clavien–Dindo), болевой синдром (ВАШ), длительность процедуры и удовлетворенность. **Результаты.** Рак обнаружен у 74,1 % пациентов группы ТП и у 55,8 % – группы ТР (p=0,066). Клинически значимый рак – у 44,4 и 34,6 % соответственно (p=0,33). Инфекционные осложнения отмечены только после ТР-биопсии (11,5 *vs* 0 %; p=0,012); тяжелых осложнений не зарегистрировано. Легкие осложнения (гематурия, гематоспермия) встречались одинаково часто (30 %). Боль по ВАШ была ниже при ТП (медиана 3 *vs* 5, p<0,01); сильная боль (ВАШ ≥6) – у 6 % ТП против 33 % ТР. Длительность процедуры составила 20 мин для ТП и 8 мин для ТР (p<0,001). Удовлетворенность пациентов была высокой в обеих группах (85 и 75 %, p=0,20). **Заключение.** ТП-биопсия показала сопоставимую с ТР диагностическую эффективность при меньшем риске инфекций и более низком уровне боли. Несмотря на большую длительность процедуры, удовлетворенность пациентов оставалась высокой. Полученные данные поддерживают применение трансперинеальной биопсии как более безопасного метода в амбулаторной практике.

**Ключевые слова: трансперинеальная и трансректальная биопсия предстательной железы, осложнения, рандомизированное контролируемое исследование.**

**Воробьев Владимир Анатольевич,** denecer@yandex.ru

# COMPARISON OF TRANSPERINEAL AND TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY IN THE OUTPATIENT SETTING: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

**V.A. Vorobev[1,2], G.R. Akperov[3], O.V. Baklanova[3], D.S. Mitskevich[3], E.V. Kovalev[3], I.P. Popov[3], D.V. Kerner[4], Z.S. Azizov[1]**

[1]Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia
[2]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia
3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia
[3]Regional Oncology Center
32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia
[4]LLC "Line of life"
2, Shiryamova St., Irkutsk, 664009, Russia

**Abstract**

**Objective:** to compare transperineal (TP) versus transrectal (TR) prostate biopsy under local anesthesia in terms of diagnostic yield, safety, and patient tolerability in an outpatient randomized trial. **Material and Methods.** A total of 106 men with suspected prostate cancer were randomized 1:1 to TP (n=54) or TR (n=52) biopsy. All patients underwent 12-core systematic sampling; MRI-targeted cores were added for PI-RADS ≥3. Antibiotic prophylaxis was given only in the TR group. The primary endpoint was detection of clinically significant prostate cancer (csPCa, ISUP ≥2). Secondary outcomes included overall cancer detection, complications (Clavien–Dindo), pain scores (VAS), procedure time, and satisfaction. **Results.** Cancer was detected in 74.1 % of TP *vs* 55.8 % of TR patients (p=0.066). csPCa was found in 44.4 % *vs* 34.6 % (p=0.33). Infectious complications occurred only after TR biopsy (11.5 % *vs* 0 %; p=0.012). No severe (grade III–V) events were observed. Minor events (hematuria, hematospermia) occurred in 30 % of both groups. Median VAS pain was lower in TP (3 *vs* 5, p<0.01); severe pain (VAS ≥6) was reported by 6 % in TP *vs* 33 % in TR. Median procedure time was longer with TP (20 *vs* 8 min, p<0.001). Patient satisfaction was high in both arms (85 % *vs* 75 %, p=0.20). **Conclusion.** Outpatient TP biopsy provided equivalent diagnostic performance to TR, with markedly fewer infectious complications and lower pain scores. Despite longer procedure time, satisfaction remained high. These findings support TP biopsy as a safer alternative to TR in routine practice.

**Key words: transperineal and transrectal prostate biopsy, complications, randomized trial.**

## Введение

Биопсия предстательной железы является ключевым методом диагностики рака простаты. Начиная с 1989 г., когда K.K. Hodge et al. [1] впервые описали систематическую трансректальную биопсию под контролем УЗИ, трансректальный доступ (через прямую кишку) стал стандартом благодаря своей относительной простоте и возможности выполнения под местной анестезией в амбулаторных условиях. Трансректальная (ТР) ультразвуковая биопсия обычно включает забор 10–12 столбиков через стенку прямой кишки и характеризуется высокой диагностической точностью выявления опухолей простаты [1]. Однако очевидным недостатком трансректального пути является необходимость прохождения биопсийной иглы через микофлору прямой кишки, что создает риск заноса фекальной бактерии в простату и кровь [2]. Несмотря на профилактическое применение фторхинолонов или других антибиотиков перед процедурой, инфекционные осложнения (вплоть до сепсиса) после ТР биопсии продолжают отмечаться и даже участились за последние десятилетия из-за роста антибиотикорезистентности микрофлоры [3]. По данным ряда современных исследований, частота инфекций после ТР биопсии составляет 2–5 %, а случаи сепсиса – до 2,4 % [3], причем подавляющее большинство возбудителей при постбиопсийных инфекциях являются резистентными к фторхинолонам (88–91 %) [3]. В редких случаях возможны жизнеугрожающие осложнения; летальность от сепсиса после ТР биопсии оценивается около 0,1 % [4].

Трансперинеальный (ТП) доступ к простате был исторически первой методикой биопсии (предлагались пункции через промежность еще в 1920-х гг.), однако до недавнего времени применялся реже, т.к. традиционно требовал спинальной или общей анестезии из-за болезненности процедуры [4]. Современное развитие методик местного обезболивания (включая блокаду нервов простаты) возродило интерес к трансперинеальной биопсии как к более безопасной альтернативе без трансколониальной контаминации [4]. При трансперинеальной биопсии иглы проводятся через стерильно обработанную кожу промежности и не проходят

через кишечник, поэтому риск инфекционного обсеменения практически отсутствует [5]. В крупных сериях сообщается о нулевой частоте госпитализаций по поводу инфекций после трансперинеальной биопсии [6], тогда как при трансректальном методе этот показатель достигает 2–5 % [6]. Таким образом, ТП метод позволяет вовсе обходиться без антибиотикопрофилактики, что особенно важно в контексте глобальной стратегии сохранения эффективности антибиотиков (antibiotic stewardship) [4]. Европейские урологические руководства в последние годы отдают предпочтение трансперинеальному доступу именно из-за более низкого риска инфекционных осложнений [7]. Некоторые эксперты призывают к «TREXIT» – полному отказу от трансректальной биопсии в пользу трансперинеальной [4, 5].

Помимо безопасности, актуальным является вопрос диагностической эффективности разных подходов. Считается, что ТП биопсия обеспечивает лучший доступ к передним отделам и верхушке простаты, которые труднее охватить при стандартной трансректальной схеме [8, 9]. Теоретически это может повысить выявляемость рака, особенно в труднодоступных зонах. Ранние метаанализы 2010-х гг. не показывали существенных различий в частоте выявления рака между ТР и ТП подходами, хотя отмечали сниженную частоту лихорадки и ректальных кровотечений при трансперинеальной биопсии [10]. Однако недавно опубликованное крупное многоцентровое исследование TRANSLATE (2025) на биопсий-наивных пациентах продемонстрировало значимое увеличение выявления клинически значимого рака (ISUP ≥2) при трансперинеальной биопсии по сравнению с трансректальной (60 *vs* 54 %, OR=1,32, p=0,031) [11]. При этом в группе ТР отмечалось больше госпитализаций по поводу инфекций (9 случаев против 2 при ТП) и несколько более низкий комфорт процедуры [11]. Другое крупное рандомизированное контролируемое исследование (PREVENT, 2024) не выявило различий в частоте значимого рака (53 *vs* 50 %) между методами, но подтвердило отсутствие инфекций после ТП биопсии без антибиотиков против 4 инфекций (1,4 %) после ТР биопсии с таргетной антибиотикопрофилактикой (p=0,059) [12]. В исследовании ProBE-PC (2024, n=718) также не найдено различий ни в инфекционных (2,7 % в обеих группах), ни в геморрагических осложнениях между ТР и ТП подходами [13]. Таким образом, текущие данные противоречивы: одни работы указывают на сопоставимую онкологическую результативность методов [10], другие – на преимущество ТП по выявлению значимого рака [11]. Различия могут объясняться дизайном исследований (использование МРТ-наведения, критерии включения) и опытом операторов. В то же время в части безопасности консенсус постепенно склоняется в пользу трансперинеального доступа, позволяющего практически исключить серьезные инфекции [6].

**Цель исследования** – провести прямое сравнение трансперинеальной и трансректальной биопсии простаты, выполняемых в амбулаторных условиях под местной анестезией, с акцентом как на диагностические показатели (общая и клинически значимая выявляемость рака), так и на профиль осложнений, болевой синдром и восстановление. Исследование проведено в соответствии со стандартами CONSORT для рандомизированных контролируемых испытаний, что отражено в структуре представления результатов.

**Материал и методы**

Проведено проспективное одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Критерии включения: мужчины ≥18 лет с показаниями к первичной или повторной биопсии предстательной железы (уровень ПСА >4 нг/мл и/или подозрение на опухоль по данным цифрового ректального исследования или МРТ, категория PIRADS ≥3). Критерии исключения: ранее подтвержденный рак простаты, острый простатит, тяжелые сопутствующие состояния, делающие биопсию рискованной (не скорректированные нарушения свертываемости, выраженные геморроидальные узлы и пр.), а также невозможность наблюдения пациента в течение 30 дней после процедуры.

Всего с января по декабрь 2024 г. оценено 120 пациентов, из них 14 исключены (10 – не соответствовали критериям, 4 – отказались). В исследование рандомизировано 106 пациентов. Схема рандомизации – 1:1 в две группы: трансперинеальная биопсия (группа ТП, n=54) и трансректальная биопсия (группа ТР, n=52). Распределение осуществляли с помощью компьютерной генерации случайных чисел в блоках по 4–6, с сокрытием последовательности (запечатанные конверты). Из-за характера вмешательства были ослеплены только пациенты (не обсуждался метод биопсии, процедура выполнялась за ширмой); оценка исходов осложнений проводилась независимым врачом на контрольных визитах.

Все биопсии выполнялись амбулаторно в условиях процедурного кабинета под местной анестезией. В положении лежа на спине с разведенными ногами выполнялась местная анестезия 1 % раствором лидокаина: для ТП биопсии – инфильтрация кожи промежности и выполнение перипростатической блокады (введение 5 мл лидокаина по ходу NV-связок у основания простаты с каждой стороны под контролем ультразвука); для ТР биопсии – стандартная перипростатическая блокада под контролем трансректального УЗИ (10 мл 1 % лидокаина в латеральные края простаты у основания). Дополнительно пациентам группы ТП за 5 мин до пункции на кожу промежности наносился анестетический крем лидокаин/прилоксаин.

Трансректальная биопсия выполнялась в литотомическом положении с ТРУЗИ-контролем (датчик 7,5 МГц, вводимый в прямую кишку). Брали 12 систематических биоптатов из периферической зоны (схема секстант + дополнительные боковые образцы у основания и средней трети справа/слева). При наличии подозрительных зон по МРТ также выполняли прицельную биопсию этих очагов (когнитивная фьюжн-навигация). Иглы 18G, автоматический биопсийный пистолет, длина выстрела 17 мм. Каждый столбик помещался в отдельный контейнер с формалином и маркировался.

Трансперинеальная биопсия проводилась в литотомическом положении, через два прокола кожи в проекции правой и левой половины промежности. Использовалась шаговая сетка-трафарет, прикрепленная к трансректальному ультразвуковому датчику (оборудование для шаблонной биопсии). Выполнялось от 12 до 18 пункций в зависимости от объема простаты: систематически охватывались периферическая и передняя зоны каждой половины простаты (шаблон распределения по секторам через промежность). При наличии МРТ-очагов выполнялись целевые биопсии путем отклонения трафарета под соответствующим углом (фьюжн по изображению МРТ/УЗИ осуществлялась когнитивно). Таким образом, ТП биопсия сочетала систематический шаблон и таргетные образцы, при общем числе столбиков, как правило, 14–18 (в среднем – 16).

После биопсии пациенты обеих групп наблюдались в клинике 2 ч. Профилактически всем назначались НПВП (кеторолак 10 мг *per os* однократно) и рекомендовалось обильное питье. Антибиотикопрофилактика: в группе ТР биопсии стандартно вводился ципрофлоксацин 500 мг перорально за час до процедуры и еще 500 мг вечером в день биопсии (при аллергии – триметоприм/сульфаметоксазол); группе ТП биопсии профилактический антибиотик не назначался (исходя из низкого риска инфекции при данном методе). Однако при развитии симптомов инфекции после биопсии пациентам обеих групп была предусмотрена возможность раннего начала антибактериальной терапии.

*Переменные и исходы*

Первичная конечная точка – частота обнаружения клинически значимого рака простаты, определенного как наличие аденокарциномы Gleason Grade Group ≥2 (соответствует сумме баллов Глисона ≥7 (3 + 4 и выше)). Эта категория отражает опухоли, имеющие клиническое значение и обычно требующие активного лечения, в отличие от Gleason 6 (ISUP 1), которые могут наблюдаться. Диагноз рака и градация по ISUP устанавливались патоморфологом, не знавшим о методе биопсии, по гистологическим препаратам стандартным образом.

Вторичные исходы включали: (1) общую частоту выявления рака простаты (любой Gleason ≥6); (2) распределение пациентов по категориям ISUP 1–5 в каждой группе; (3) число положительных биоптатов (количество столбиков с опухолью) на пациента; (4) показатели безопасности в течение 30 дней после процедуры – инфекционные осложнения (определены как лихорадка ≥38 °C, диагноз: инфекция мочевых путей или простатит, сепсис) и неинфекционные осложнения (гематурия, гемоспермия, острая задержка мочи, кровотечение из прямой кишки и др.), классифицированные по шкале Clavien–Dindo; (5) болевой синдром во время и сразу после биопсии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–10, где 0 – нет боли, 10 – невыносимая боль); (6) длительность процедуры (время от ввода датчика до извлечения последней иглы, мин); (7) необходимость госпитализации или обращения за неотложной помощью в связи с осложнениями; (8) время восстановления трудоспособности (количество дней до возвращения к работе или обычной активности); (9) удовлетворенность пациента процедурой (оценивалась на контрольном визите через 1 мес, двоичный ответ: доволен/не доволен результатом и переносимостью биопсии).

Пациенты наблюдались амбулаторно: обязательный осмотр уролога на 1-е сут (для удаления катетера, если установлен, и оценки ранних осложнений), затем повторный визит через 7–10 дней (оценка состояния, обсуждение гистологии) и телефонный контакт или визит через 30 дней (фиксация поздних осложнений). Далее осуществлялось стандартное онкологическое наблюдение (результаты лечения за рамками данной работы). При любом недомогании пациенты могли внепланово обратиться; серьезные осложнения регистрировались вплоть до 90 сут.

Размер выборки (n=106) был ограничен, поскольку исследование носит проспективный характер. Постфактум мощность для выявления различий в частоте значимого РПЖ оценивалась в 30 % (для разницы 10–15 % между группами при $\alpha$=0,05). Статистический анализ выполнен с использованием пакета SPSS v.27. Переменные с нормальным распределением описаны средним ± стандартное отклонение, с ненормальным – медианой и межквартильным размахом. Для межгруппового сравнения использованы критерий Стьюдента или Mann–Whitney (непарные данные) для количественных показателей и $\chi^2$ или точный тест Фишера – для категориальных данных. Двусторонние значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

Анализ проводился по принципу intention-to-treat: все рандомизированные пациенты включены в итоговый анализ соответствующей группы, вне зависимости от незначительных отклонений (в нашем случае все пациенты получили назначенную интервенцию, потерь для анализа не было).

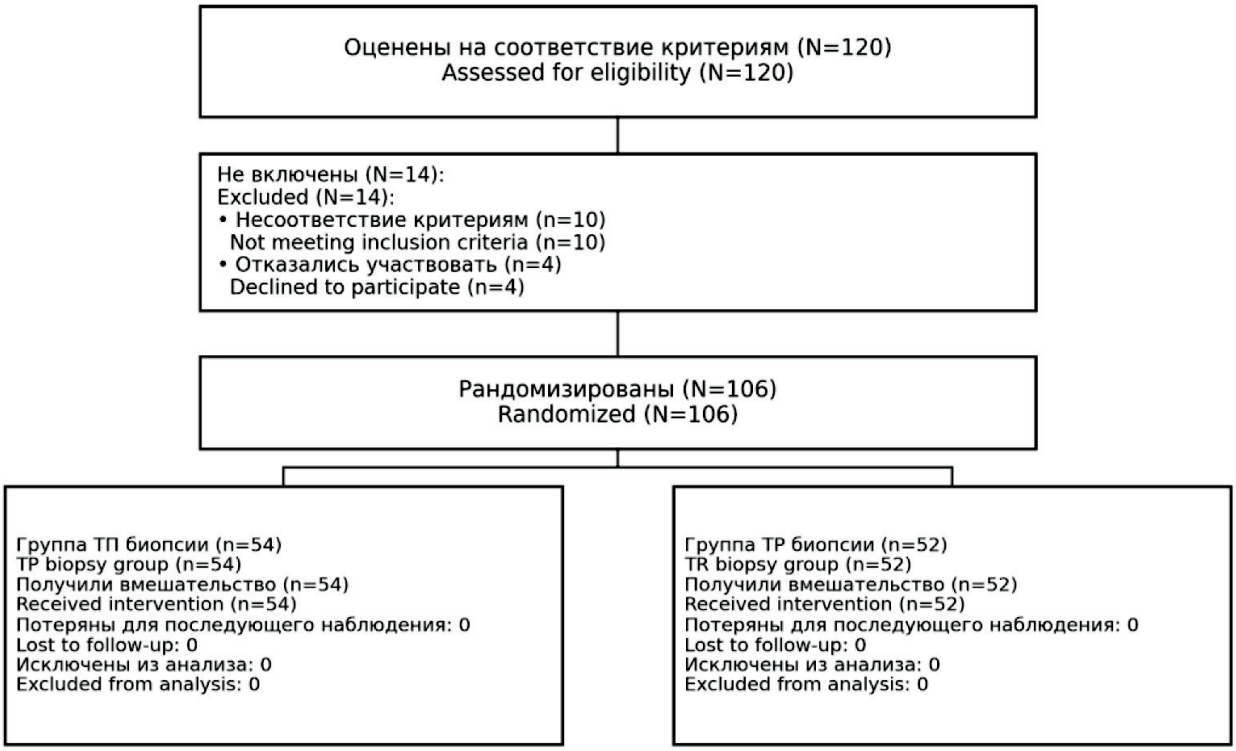



Рис. 1. CONSORT-блок-схема исследования. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. CONSORT flow diagram of the study. Note: created by the authors

Данные об осложнениях оценивались в совокупности и по отдельным категориям. Для первичной конечной точки (выявление значимого РПЖ) дополнительно рассчитан относительный риск (RR) с 95 % доверительным интервалом. Представлена CONSORT-блок-схема прохождения участников через исследование (рис. 1).

**Результаты**

В табл. 1 представлены исходные характеристики двух групп. Группы статистически не различались по возрасту, уровню ПСА, объему предстательной железы и другим факторам. Средний возраст пациентов составил 67 лет (диапазон 45–78), медиана ПСА – 8,0 нг/мл (IQR 6,1–12,5). У 58 % пациентов при пальцевом ректальном исследовании пальпировался подозрительный узел в простате, равномерно в обеих группах (p=0,44). МРТ перед биопсией была выполнена у 97 % пациентов; в 72 % случаев выявлены очаги PIRADS 4–5 (по 39 пациентов в каждой группе, p=0,87). Доля ранее перенесших биопсию пациентов (повторная биопсия) составила 15 % (8/54) в группе ТП и 17 % (9/52) в группе ТР (p=0,78); медиана времени от предыдущей биопсии – 24 мес. Таким образом, группы были хорошо сбалансированы по ключевым параметрам.

Все пациенты успешно перенесли назначенную процедуру без интраоперационных осложнений. Ни один пациент не был переквалифицирован в другую группу. Продолжительность процедуры оказалась значительно больше при трансперинеальном доступе: медиана –20,0 мин (IQR 18–28 мин) против 7,9 мин (IQR 7–9 мин) при трансректальной биопсии (p<0,001). У 87 % пациентов группы ТП процедура длилась >15 мин (против 4 % в группе ТР). Этот результат объясняется большим числом проколов и необходимостью смены позиций иглы при шаблонной биопсии.

Среднее количество взятых биоптатов в группе ТП составило 14,8 ± 2,9, в группе ТР – 12,2 ± 0,8 (p<0,001). У 90,7 % пациентов ТП группы было взято ≥14 столбиков (у 51 % – 16 и более), тогда как у 100 % пациентов ТР группы выполнялось ровно 12 пункций (согласно протоколу). Таким образом, ТП подход позволял более обширное исследование тканей простаты, включая передние зоны. Все взятые столбики были достаточного качества для гистологической оценки; артефактов, мешающих анализу, не отмечено.

В группе ТР всем пациентам было профилактически введено по 1–2 дозы ципрофлоксацина; в группе ТП планово антибиотики не применялись. Фактически лишь 8 (14,8 %) пациентов группы ТП получили антибиотики в раннем послеоперационном периоде, эти случаи связаны с подозрением на инфекцию (повышение температуры или симптомы простатита) и будут рассмотрены ниже. Остальные 46 (85,2 %) пациентов перенесли ТП биопсию без антибиотикотерапии.

Показатели, характеризующие переносимость процедуры, приведены в табл. 2. Средний уровень

Таблица 1/Table 1

**Исходные характеристики пациентов в группах трансперинеальной (ТП) и трансректальной (ТР) биопсии**

**Baseline characteristics of patients in the transperineal (TP) and transrectal (TR) biopsy groups**

| Показатель/Parameter | ТП биопсия/ TP biopsy (n=54) | ТР биопсия/ TR biopsy (n=52) | p-value |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет/Age, years | 66,8 ± 7,1 | 66,1 ± 8,3 | 0,62 |
| ПСА, нг/мл (медиана, IQR)/PSA, ng/mL (median, IQR) | 8,4 (6,0–13,0) | 7,8 (5,9–12,1) | 0,74 |
| Объем простаты, мл/Prostate volume, mL | 46,5 ± 12,3 | 48,2 ± 15,0 | 0,53 |
| Пальпируемое уплотнение простаты/Palpable prostate nodule | 31/54 (57 %) | 30/52 (58 %) | 0,88 |
| PIRADS 4–5 по МРТ (%)/PI-RADS 4–5 on MRI (%) | 39 (72 %) | 38 (73 %) | 0,91 |
| Предшествующая биопсия в анамнезе/Previous biopsy history | 8 (14,8 %) | 9 (17,3 %) | 0,78 |
| Сопутствующая патология/Comorbidities* | | | |
| Артериальная гипертензия/Hypertension | 24 (44 %) | 21 (40 %) | 0,68 |
| Сахарный диабет/Diabetes mellitus | 6 (11 %) | 5 (10 %) | 0,88 |
| Хронический простатит (анамнез)/Chronic prostatitis (history) | 7 (13 %) | 8 (15 %) | 0,77 |
| Антикоагулянты/антиагреганты/Anticoagulants/antiplatelet agents** | 5 (9 %) | 4 (8 %) | 0,85 |
| Индекс массы тела, кг/м² (М)/Body mass index, kg/m² (M) | 27,5 | 28,0 | 0,56 |

Примечания: * – значимых различий по другим сопутствующим заболеваниям (ИБС, ХОБЛ и др.) между группами не отмечено: ** – прием антикоагулянтов прерывался согласно протоколу за 5–7 дней до биопсии; все биопсии прошли без геморрагических инцидентов; таблица составлена авторами.

Notes: * – no statistically significant differences were observed between the groups with regard to other comorbidities (including coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, etc.); * – anticoagulant therapy was discontinued in accordance with the study protocol 5–7 days prior to biopsy; all biopsies were performed without hemorrhagic complications; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Ход процедуры и переносимость (сравнение групп)**

**Procedure course and tolerability (comparison between groups)**

| Показатель/ Parameter | ТП биопсия/ TP biopsy (n=54) | ТР биопсия/ TR biopsy (n=52) | p-value |
|---|---|---|---|
| Время процедуры, мин/Procedure time, min | 20,96 ± 7,4 | 8,16 ± 3,1 | <0,001 |
| >15 мин (доля пациентов)/>15 min (proportion of patients) | 47 (87,0 %) | 2 (3,8 %) | <0,001 |
| Число биоптатов/Number of core | 14,8 ± 2,9 | 12,2 ± 0,8 | <0,001 |
| ВАШ боль (0–10)/VAS pain (0–10) | 2,74 ± 2,11 | 4,96 ± 2,45 | <0,001 |
| Боль умеренная/сильная (ВАШ ≥6)/Moderate/severe pain (VAS ≥6) | 3 (5,6 %) | 17 (32,7 %) | <0,001 |
| Дополнительный анальгетик потребовался/Additional analgesic required | 3 (5,6 %) | 17 (32,7 %) | <0,001 |
| Катетеризация мочевого пузыря после/Post-procedure bladder catheterization | 5 (9,3 %) | 4 (7,7 %) | 0,79 |
| Госпитализация в день биопсии/Hospitalization on the day of biopsy | 0 | 0 | – |
| Удовлетворен процедурой (через 1 мес)/ Satisfied with the procedure (at 1 month)* | 53 (98,1 %) | 49 (94,2 %) | 0,88 |
| Возврат к обычной активности, дней/Return to usual activities, days | 2 (IQR 1–3) | 3 (IQR 2–4) | 0,08 |

Примечания: * – удовлетворенность процедурой определялась как положительный ответ на вопрос «Согласились бы Вы повторно пройти биопсию данным методом при необходимости?»; таблица составлена авторами.

Notes: * – patient satisfaction with the procedure was defined as an affirmative response to the question, “Would you agree to undergo a repeat biopsy using this method if necessary?”; created by the authors.

боли (ВАШ) во время/сразу после биопсии в группе ТП оказался ниже (2,7 *vs* 5,0 при ТР, p<0,001). Трем (5,6 %) пациентам в группе ТП потребовалось внутримышечное введение дополнительного анальгетика (кетопрофен 100 мг) из-за боли >6 по ВАШ; в группе ТР таковых было 17 (32,7 %), различия значимы (p=0,002). Ни у одного пациента не потребовалось перейти на общий наркоз или седацию, все процедуры завершены под местной анестезией. Двое пациентов группы ТР отмечали выраженный дискомфорт и «эмоциональное напряжение» во время биопсии, связанное с ректальным доступом (против 1 пациента с аналогичными жалобами в группе ТП; p>0,05).

После процедуры катетеризация мочевого пузыря в группе ТП потребовалась 5 (9,3 %) пациентам, в группе ТР – 4 (7,7 %) пациентам, ввиду умеренного отека простаты и затруднения мочеиспускания. Во всех случаях использовался уретральный катетер Ch16, удаленный через 24 ч на контрольном осмотре. Ни у кого не возникло длительной задержки мочи.

Не отмечено каких-либо серьезных кровотечений во время биопсий. Незначительная кровянистая секреция из прямой кишки после ТР биопсии была у 15 % пациентов (купировалась спонтанно), тогда как при ТП доступе ректального кровотечения не бывает по определению. Место прокола на коже промежности в 3 (5,6 %) случаях дало небольшую гематому <2 см или кровоподтек, не требовавшие вмешательства.

Анализ гистологических данных показал высокую частоту выявления рака простаты в обеих группах, что отражает отбор пациентов по подозрительным критериям (ПСА и/или МРТ). Общая частота обнаружения аденокарциномы (любой степени злокачественности) составила 65,1 % (69 из 106 пациентов). В группе ТП рак был диагностирован у 40 (74,1 %, 95 % ДИ 61–84 %), тогда как в группе ТР – у 29 (55,8 %, 95 % ДИ 42–69 %) пациентов. Абсолютная разница – 18,3 % в пользу ТП, однако различия на грани статистической значимости ($\chi^2$=3,14; p=0,076; RR=1,33, 95 % ДИ 0,99–1,78).

Клинически значимый рак простаты (ISUP ≥2) выявлен у 42 (39,6 % общей выборки) пациентов. Частота значимых опухолей в группе ТП – 24 (44,4 %), в группе ТР – 18 (34,6 %), разница – 9,8 % (RR=1,28; p=0,33). Таким образом, тенденция к лучшей выявляемости при ТП биопсии присутствует и для всех, и для значимых раков, но наше исследование не обладало достаточной мощностью для подтверждения значимости этих различий.

Распределение по категориям ISUP представлено на рис. 2. Наиболее часто обнаруживались опухоли Grade Group 2 (Глисон 3 + 4) – у 20 % всех пациентов, и Grade Group 1 (Глисон 3 + 3) – у 25 %. Выявлено 7 случаев высокозлокачественного рака (ISUP 4–5, Глисон 8–10): 5 – в группе ТП, 2 – в группе ТР (p=0,44). Доброкачественная гистология (только доброкачественная гиперплазия предстательной железы и/или простатическая интраэпителиальная неоплазия) в группе ТП диагностирована у 15 (27,8 %) пациентов, в группе ТР – у 23 (44,2 %) пациентов. Таким образом, доля «ложноотрицательных» биопсий (пропущенный рак при наличии клинического подозрения) в ТП группе оказалась меньше, хотя и незначимо (27,8 *vs* 44,2 %, p=0,08). Отметим, что среди пациентов с негативной биопсией в группе ТР у 8 из 23 (35 %) имелись подозрительные очаги PIRADS – 4–5 на МРТ, тогда как в группе ТП таких было 4 из 15 (27 %). Эти пациенты требуют дальнейшего наблюдения или повторной биопсии.

Группа ТП показала несколько большую продуктивность биопсии. Так, среднее число положительных столбиков (содержащих опухоль) на одного пациента с раком составило 4,1 ± 2,3 при ТП против 3,2 ± 1,9 при ТР, но разница не достигла значимости (p=0,12). Это может отражать более широкий охват зоны простаты при трансперинеальном доступе, выявляющий мультифокальные очаги. У 5 пациентов группы ТР с раком отмечена изолированная опухоль только в одном столбике (минимальная вовлеченность), в группе ТП такие случаи – у 2 пациентов. Двусторонний (в обеих долях) рак обнаружен у 18/40 (45 %) в ТП и 10/29 (34 %) в ТР (p=0,34).

В течение 30- и 90-дневного постбиопсийного периода тщательно регистрировались все осложнения (табл. 3). Ни один пациент не умер и не потребовалось госпитализации в реанимацию. Тяжелых осложнений (Clavien IIIb–V) не отмечено.

В группе ТР у 6 (11,5 %) пациентов развились признаки инфекций мочевых путей. Они отмечали повышение температуры >38 °C в первые 3 сут после биопсии, неприятные ощущения в промежности, дизурию. Все 6 обратились к врачу, у

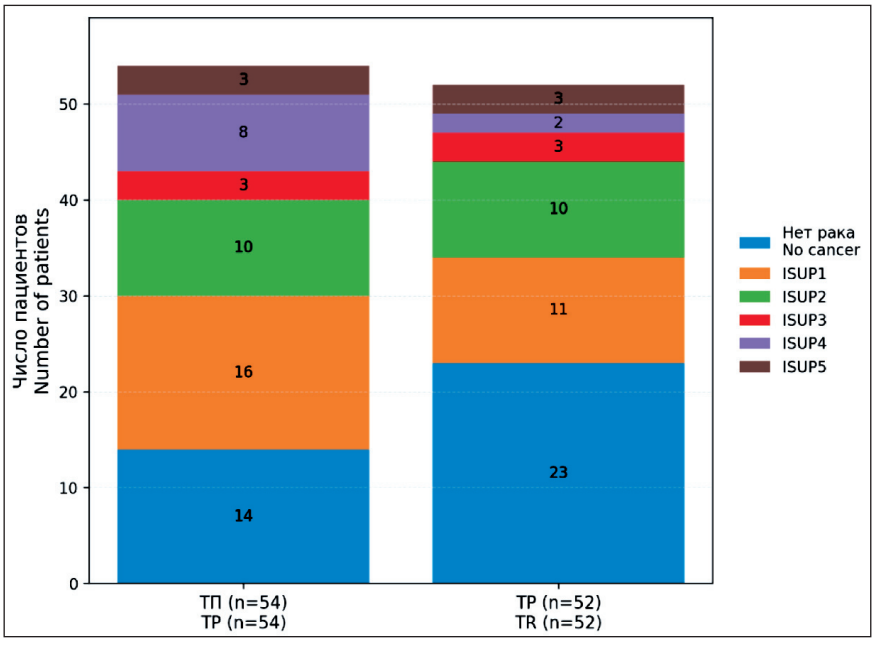



Рис. 2. Распределение результатов биопсии по группам в зависимости от категории ISUP (градация Глисона). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Distribution of biopsy results by ISUP grade (Gleason grading) between groups.
Note: created by the authors

4 была подтверждена бактериурия >$10^5$ КОЕ/мл. Эти пациенты получили курс антибиотиков (офлоксацин, ципрофлоксацин или цефуроксим 7–10 дней). В группе ТП ни у одного пациента не развился фебрильный синдром или клиника острого простатита/ИМП. Лишь 2 пациента сообщали о субфебрильной температуре (37,5 °C) в день биопсии, но она нормализовалась к утру; им профилактически назначили пероральный ципрофлоксацин на 3 дня, несмотря на отсутствие явных симптомов инфекции (эти случаи мы отнесли к Clavien I). Случаев сепсиса (системной инфекции с органной дисфункцией) не было в обеих группах. Разница в частоте инфекционных осложнений между группами статистически значима (0 *vs* 11,5 %, p=0,028 по Фишеру). Наши данные подтверждают кардинально более благоприятный инфекционный профиль при ТП биопсии [6].

Макрогематурия в 1-е сут после биопсии наблюдалась у 19 % пациентов ТП и 25 % ТР (p=0,45); как правило, она была кратковременной и самостоятельно прошла. Гематоспермия отмечена у 22 и 31 % соответственно (p=0,29); сохранялась до 2–3 нед у некоторых пациентов, что соответствует литературным данным и не считается серьезным осложнением. Ректальное кровотечение, обычно скудное, после ТР биопсии беспокоило 15 (28,8 %) пациентов в течение 1–2 дней, у 2 больных оно потребовало назначения местного лечения (Clavien I); в ТП группе ректальных выделений крови не было (p<0,001). В месте трансперинеальных проколов у 4 (7,4 %) пациентов образовались поверхностные гематомы диаметром 2–4 см; всем рекомендована сухая холодовая повязка, заживление наступило за 1 нед (Clavien I).

Острая задержка мочи возникла у 1 пациента группы ТР на 2-е сут – потребовалась установка катетера на 3 дня (Clavien II). В группе ТП случаев задержки >1 сут не зафиксировано (p=0,49). Симптомы нижних мочевых путей (учащение, дизурия без инфекции) отмечались транзиторно у 18 % пациентов обеих групп в первую неделю (сходны с обычным постбиопсийным раздражением, не требовали специфической терапии).

Помимо интраоперационной боли, обсуждавшейся выше, у ряда пациентов сохранялись умеренные боли/дискомфорт в области таза в последующие 1–2 дня. В группе ТП 5 (9 %) пациентов дома принимали анальгетики >2 дней, в группе ТР – 8 (15 %) пациентов (p>0,05). К 7-му дню после биопсии ни у кого болевой синдром не сохранялся.

Общая частота всех осложнений в группе ТР составила 63,0 %, в группе ТП – 59,3 % (p=0,70). Однако основную массу составляли легкие преходящие явления (Clavien–Dindo I) (табл. 3). Осложнения Clavien I зарегистрированы у 17 (31,5 %) пациентов в группе ТП и у 18 (34,6 %) – в группе ТР (p=0,76), Clavien II –у 0 и 6 (11,5 %) пациентов соответственно (p=0,012). Таким образом, все осложнения в группе ТП были ограничены I степенью, тогда как в группе ТР у 6 мужчин потребовались активные лечебные меры (антибиотики, катетер) – главным образом из-за инфекций.

**Таблица 3/Table 3**

**Осложнения в течение 30 дней после биопсии**

**Complications within 30 days after biopsy**

| Осложнения (по категориям)/Complications (by category) | ТП биопсия/ TP biopsy (n=54) | ТР биопсия/ TR biopsy (n=52) | p-value |
|---|---|---|---|
| Инфекционные осложнения/Infectious complications | | | |
| Лихорадка ≥38°C (± бактериурия)/Fever ≥38°C (±bacteriuria) | 0 | 6 (11,5 %) | 0,028 |
| Острый простатит, сепсис/Acute prostatitis, sepsis | 0 | 0 | – |
| Инфекции, потребовавшие АБТ (итог)/ Infections requiring antibiotics (overall) | 2 (3,7 %)* | 6 (11,5 %) | 0,15 |
| Неинфекционные осложнения/Non-infectious complications | | | |
| Макрогематурия (>1 день)/Gross hematuria (>1 day) | 4 (7,4 %) | 6 (11,5 %) | 0,51 |
| Гематоспермия (>7 дней)/Hematospermia (>7 days) | 2 (3,7 %) | 5 (9,6 %) | 0,26 |
| Ректальное кровотечение/Rectal bleeding | 0 | 15 (28,8 %) | <0,001 |
| Гематома промежности/Perineal hematoma | 4 (7,4 %) | 0 | 0,12 |
| Задержка мочи (катетер >1 дня)/Urinary retention (catheter >1 day) | 0 | 1 (1,9 %) | 0,49 |
| Осложнения по Clavien–Dindo/Clavien–Dindo classification | | | |
| Grade I | 17 (31,5 %) | 18 (34,6 %) | 0,76 |
| Grade II | 0 | 6 (11,5 %) | 0,012 |
| Grade ≥III | 0 | 0 | – |
| Любое осложнение (любого класса)/Any complication (any grade) | 32 (59,3 %)** | 33 (63,5 %)** | 0,70 |

Примечания: АБТ – антибиотикотерапия; * – 2 пациентам группы ТП профилактически назначен курс ципрофлоксацина (3 дня) при субфебрилитете без подтвержденной инфекции (формально Clavien I); ** – включая транзиторные небольшие симптомы (например, кратковременная гематурия); таблица составлена авторами.

Notes: * – two patients in the TP group received a prophylactic course of ciprofloxacin (3 days) for subfebrile temperature without confirmed infection (formally classified as Clavien–Dindo grade I); ** – including minor transient symptoms (e.g., short-term hematuria); created by the authors.

Полученные результаты хорошо коррелируют с данными литературы [6, 10].

Все пациенты находились под наблюдением не менее 30 дней (медиана 3 мес, диапазон 1–12 мес на момент анализа). Контрольный осмотр через 7–10 дней посетили 100 % пациентов, дальнейшие визиты или звонки до 30 дней – 100 %. Достоверной разницы в краткосрочных онкологических исходах между группами не выявлено. 95 % пациентов обеих групп с обнаруженным раком в дальнейшем прошли МРТ-стадирование, обсуждение на онкоурологическом консилиуме и получили соответствующее лечение (оперативное или радиационное либо активное наблюдение для отдельных случаев Gleason 6). На дату последнего контакта прогрессирования заболевания не отмечено (но срок наблюдения короткий, анализ онкологических исходов не входил в задачи данной работы).

Важным практическим наблюдением стала разница в повторных биопсиях: в группе ТР 6 (26 %) пациентов из 23 с первоначально негативной биопсией в течение 3–6 мес прошли повторную процедуру (в 4 случаях выбрана трансперинеальная методика, выявлено 2 рака Gleason 7); тогда как в группе ТП повторная биопсия потребовалась в 2 (13 %) из 15 негативных случаев (оба пациента имели PIRADS-5 очаг, им выполнена повторная ТП биопсия, обнаружен 1 рак Gleason 3 + 4). Хотя выбор последующей тактики индивидуален, эти показатели косвенно указывают на потенциально более низкую долю пропущенных клинически значимых опухолей при трансперинеальном подходе.

Все пациенты, включенные в исследование, быстро вернулись к нормальной активности. Медиана периода нетрудоспособности составила 2 дня после ТП и 3 дня после ТР (p=0,08). Через 1 нед после биопсии 96 % пациентов не испытывали существенных симптомов, влияющих на качество жизни. Через 1 мес более 95 % пациентов отметили, что «в целом довольны» перенесенной процедурой и согласились бы при необходимости повторить ее. Из 5 пациентов, не удовлетворенных опытом, 3 были из группы ТР (ссылались на выраженную боль или постбиопсийные инфекции), 2 – из группы ТП (ссылались на длительность и беспокойство во время процедуры).

**Обсуждение**

Наше рандомизированное исследование продемонстрировало, что в амбулаторных условиях трансперинеальная биопсия простаты под местной анестезией не уступает трансректальной по диагностической эффективности выявления рака простаты, существенно превосходя по показателям безопасности. Эти результаты согласуются с рядом недавних работ [12, 13], указывающих на схожие онкологические исходы этих методов, наряду с заметными преимуществами ТП доступа в плане профилактики инфекций.

В нашем исследовании частота обнаружения рака (любой ISUP) суммарно составила 65 %, что отражает высокую долю пациентов с подозрительными МРТ-очагами и/или повышенным ПСА. Разница 74 % против 56 % (ТП *vs* ТР) в пользу трансперинеальной биопсии выглядела клинически значимой (RR=1,33), но не достигла порога статистической значимости (p=0,07), вероятно, из-за относительно небольшого размера выборки. Аналогично, выявляемость клинически значимого рака была номинально выше при ТП (44 *vs* 35 %, Δ=9,8 %), но без доказанной значимости. Тем не менее тенденция совпадает с данными крупнейшего RCT TRANSLATE, где на более обширной выборке (n>1100) показано достоверное повышение обнаружения значимых опухолей при ТП доступе (60 *vs* 54 %, p=0,03). Авторы заключают, что ТП биопсия позволяет лучше визуализировать и пунктировать передне-верхушечные отделы, что приводит к дополнительным находкам рака GGG≥2 примерно в 6 % [11]. Наш анализ тоже указывает, что ТП метод «подхватывает» некоторые опухоли, пропущенные при ТР (особенно в передних зонах). Хотя формально наши результаты можно интерпретировать как отсутствие значимых различий, важно учитывать размер выборки и то, что исследование не ставило целью доказать превосходство одного метода по онкологической эффективности.

В настоящее время совокупность данных сводится к тому, что диагностическая чувствительность ТР и ТП биопсии в целом сопоставима [10, 12], при условии использования современных методов навигации (мультифокальная биопсия с МРТ-наведением). Наши результаты это подтверждают; ни один из методов не «пропустил» подавляющее большинство клинически значимых раков – доля последних составила 40 % в обеих группах, что согласуется с известной распространенностью значимых форм среди биопсийного контингента. Тем не менее нельзя игнорировать наблюдение, что в группе ТР было больше случаев, когда подозрительный на МРТ очаг остался без верификации (часть из них впоследствии подтверждена при повторной ТП биопсии). Таким образом, в плане тщательности «пуктирования» простаты трансперинеальная методика может иметь преимущество, особенно у пациентов с передне-апикальными очагами или объемной простатой. Этот вывод поддерживается метаанализами, указывающими на улучшенное исследование железы при ТП доступе [9]. В частности, J. Xiang et al. [10] отметили равную общую точность диагностики, но существенно меньше пропущенных передних опухолей при трансперинеальной биопсии. В нашем исследовании частота повторных биопсий (как следствие подозрения на пропущенный рак) в 2 раза выше после ТР подхода, что косвенно подтверждает более полное выявление патологии при трансперинеальном подходе.

Самое заметное различие – практически полное отсутствие инфекционных осложнений после трансперинеальной биопсии по сравнению с ощутимой их долей при трансректальной (11,5 % случаев). Риск инфекций – ахиллесова пята ТР метода; несмотря на профилактику, бактеремия и инфекция мочевых путей развиваются примерно у 5 % пациентов, а сепсис – у 1–2 % [3]. В нашем исследовании не было ни одного случая сепсиса, однако даже случаи фебрильного простатита требуют лечения и вызывают серьезное беспокойство. Трансперинеальная биопсия практически устраняет этот риск, поскольку биопсийная игла не контактирует с кишечным содержимым. Мы не наблюдали ни одной серьезной инфекции при ТП доступе – результат, согласующийся с многими публикациями [6]. Например, в австралийской многоцентровой серии на 245 ТП биопсиях было 0 госпитализаций по поводу инфекции, тогда как частота сепсиса при ТР биопсии достигала 5 % [6]. Стоит подчеркнуть, что ТП биопсия проводилась нами без какой-либо антибиотикопрофилактики у 85 % пациентов, и это не привело к проблемам. Подобный подход рассматривается и в современных руководствах. Например, EAU 2024 [14] указывает, что при трансперинеальной биопсии на фоне малой инфекционной опасности можно отказаться от антибиотиков вовсе. Недавний метаанализ не выявил увеличения риска инфекций при отказе от антибиотиков для ТП биопсии (OR 1,07; p=0,86) [7], что сходится с нашими результатами. С учетом глобальной проблемы антибиотикорезистентности переход на ТП биопсию без профилактических антибиотиков имеет важное значение для общественного здравоохранения.

Что касается неинфекционных осложнений, то их профиль оказался сходным между группами. Короткие эпизоды макрогематурии, гемоспермии наблюдались часто (20–30 % пациентов), но не приводили к тяжелым последствиям. Единственное значимое различие – отсутствие ректального кровотечения при ТП методике (в связи с техническими особенностями методики) против 29 % случаев небольшой местной кровоточивости при ТР. Отсутствие ранений прямой кишки при ТП биопсии является дополнительным преимуществом, поскольку минимизируется риск ректопростатических свищей, крайне редкого, но возможного осложнения ТР биопсии. Риск острой задержки мочи был низким (1 % случаев) и не различался между методами, что согласуется с данными, что отек простаты после множественных проколов зависит, скорее, от числа и объема взятых столбиков, чем от использованного доступа для выполнения биопсии [4]. У нас число столбиков при ТП обычно больше, но проколы распределены по разным точкам, и, видимо, суммарный отек не превышает таковой при 12 проколах через прямую кишку.

Неожиданным для нас стало то, что пациенты группы ТР сообщали о более сильной боли во время процедуры, чем группа ТП (средний балл ВАШ – 5,0 *vs* 2,7). Это противоречит ожиданиям, поскольку ТП биопсия ранее ассоциировалась с большей болезненностью из-за множественных проколов кожи и капсулы простаты. Вероятно, на наш результат повлияла тщательная регионарная анестезия в ТП группе (проводниковая блокада), тогда как при ТР биопсии стандартная периростатическая блокада могла хуже купировать ощущения при проколах апекса простаты [11]. Кроме того, психологический дискомфорт от манипуляций через прямую кишку может усиливать субъективное восприятие боли. В литературе по этому поводу есть противоречивые сведения. В исследовании PREVENT пациенты из ТП группы отмечали несколько большую болезненность (разница 0,6 балла, но клинически незначимая) [12], а в исследовании TRANSLATE – 38 % пациентов ТП группы назвали биопсию «болезненной и неловкой» против 27 % в группе ТР (OR=1,84) [11]. В нашем же случае ТП биопсия оказалась как минимум не болезненнее для пациентов. Можно предположить, что адекватная инфильтрация лидокаином по ходу пункции и отсутствие давления датчика в прямой кишке улучшили переносимость. Также у части пациентов ТР метод вызывает выраженное вагусное реагирование (брадикардия, потоотделение), чего почти не было при ТП. Хотя наши данные не являются окончательными, они показывают, что при правильной технике обезболивания трансперинеальная биопсия может выполняться под местной анестезией без ущерба комфорту. При этом следует учитывать, что ТП процедура дольше (в среднем – 20 *vs* 8 мин). Для снижения дискомфорта мы практиковали спокойное общение с пациентом, что, вероятно, поспособствовало высокому уровню удовлетворенности (98 % пациентов ТП не против повторения манипуляции при необходимости).

*Практические аспекты и ограничения*

Более длительное время выполнения ТП биопсии – фактор, влияющий на загрузку кабинета и врача. В условиях ограниченного ресурса (например, большой поток пациентов) ТР метод позволяет быстрее выполнить процедуру (5–10 мин). Однако следует помнить, что каждый случай постбиопсийного сепсиса или сложного простатита нивелирует эту экономию времени за счет дополнительного лечения осложнений и возможных юридических последствий. Сравнения затрат показывают, что ТП биопсия экономически не проигрывает, учитывая снижение затрат на лечение инфекций [4, 5]. Кроме того, ТР метод требует обязательного использования антибиотиков у многих пациентов, чтобы предотвратить единичные случаи сепсиса.

Перенимая трансперинеальную методику, врачам необходимо учесть кривую обучения. В нашем исследовании процедуры выполнялись одним урологом, ранее освоившим ТП биопсию на

30–50 случаях; по мере опыта длительность процедуры уменьшилась с 30 до 15 мин, а у пациентов снизилась выраженность болевых ощущений по шкале ВАШ. Литература подтверждает, что кривая обучения ТП биопсии невелика, и после 20–30 процедур врач уверенно работает, а результаты сопоставимы с трансректальной [6]. При проведении ТП не требуется обязательное выполнение в операционной – мы проводили процедуру под местной анестезией в амбулаторных условиях. Современные полуавтоматические биопсийные пистолеты и сетки-трафареты облегчают проведение проколов. Отмеченные нами гематомы промежности – незначительные нежелательные явления; низок риск серьезного кровотечения при биопсии через промежность. После завершения исследования все участники в целом позитивно воспринимали идею «безопасной биопсии без антибиотиков».

*Ограничения исследования*

Относительно небольшой объем выборки снижает статистическую мощность, поэтому некоторые различия остались на уровне тенденций. Например, разница в обнаружении рака – 18 % (любого) и 10 % (значимого), – вероятно, клинически важна, но при n=106 не достигла значимости ($p<0,05$). Период наблюдения ограничен 1–12 мес; мы не оценивали отдаленные онкологические исходы (влияние метода биопсии на них минимально). Наше исследование проводилось в одном центре с опытными специалистами; масштабируемость результатов на все учреждения может ограничиваться, но они соответствуют данным крупных центров [13]. Мы использовали комбинацию систематической и МРТ-таргетной биопсии в обеих группах, что отражает современную практику. Результаты могут отличаться при иной методике выполнения диагностической процедуры (например, без МРТ-наведения абсолютные показатели обнаружения рака будут ниже).

Наши выводы подтверждают общую тенденцию: трансперинеальный доступ значительно снижает инфекционные риски [6, 10], позволяя отказаться от антибиотиков [7], и при этом обеспечивает равную эффективность обнаружения рака [12]. В отличие от ряда прошлых работ, мы не обнаружили усиления боли при ТП методе. Напротив, пациенты перенесли его хорошо, что свидетельствует о совершенствовании методики выполнения местной анестезии. Это особенно важно, поскольку ранее необходимость применения общего обезболивания была главным сдерживающим фактором для внедрения ТП биопсии [4].

Интерес представляет дискуссия о выборе метода для разных групп пациентов. У больных с высоким риском инфекций (диабет, иммунодефицит) ТП биопсия предпочтительнее. У пациентов с предшествующими негативными ТР биопсиями и подозрением на рак в передних зонах трансперинеальный доступ рекомендован, чтобы повысить шанс выявления очагов новообразования. С другой стороны, при очень крупной простате (>100 мл) число необходимых проколов может быть слишком велико; хотя и трансректально такую предстательную железу трудно пунктировать выборочно. Некоторые авторы сообщают, что при ТП биопсии возможны более частые мелкие рубцовые изменения в области верхушки простаты, теоретически затрудняющие последующую операцию [4], но нет клинических доказательств этого влияния на исходы простатэктомии. Риск временной эректильной дисфункции (ЭД) после биопсии сравним для обоих методов и невелик; наши данные (по опросам через 1 мес) не выявили жалоб на ЭД, кроме единичных транзиторных случаев.

В связи с накоплением доказательств в пользу трансперинеального подхода ожидается более широкое внедрение методики в клиническую практику. Ряд центров (включая наш) уже практически полностью перешли на ТП биопсию для всех пациентов, отказавшись от ТР (“TREXIT”). Остаются вопросы относительно оптимального объема биопсии: забирать ли 12 или меньше систематических столбиков при наличии МРТ-таргетных очагов? Наше исследование не было нацелено на поиски ответа на этот вопрос, но высокая частота выявления значимого рака (40 %) подтверждает оправданность комбинированного подхода [15]. Другой вопрос – нужны ли антибиотики при ТП биопсии? Наш опыт и анализ литературы показывают, что в большинстве случаев можно обойтись без них [7], что будет, вероятно, закреплено в ближайших клинических рекомендациях.

**Заключение**

Трансперинеальная биопсия предстательной железы, выполняемая в амбулаторных условиях под местной анестезией, показала сравнимую с трансректальной биопсией эффективность в выявлении рака простаты, включая его клинически значимые формы. При этом трансперинеальный подход практически полностью избавил пациентов от риска инфекционных осложнений, позволил избежать рутинного назначения антибиотиков и не ухудшил переносимость процедуры. Болевой синдром при правильном обезболивании не превышал таковой при трансректальном методе. Полученные результаты, наряду с данными других современных исследований, подкрепляют стремление изменить стандарт диагностики рака простаты в сторону повсеместного внедрения трансперинеального доступа как более безопасной процедуры. Существенно снизив опасность септических осложнений, трансперинеальная биопсия обеспечивает качественный забор материала из всех отделов железы. Мы рекомендуем рассматривать трансперинеальную биопсию в качестве предпочтительного метода у пациентов всех категорий, особенно с повышенным риском инфекций или при повторных биопсиях после негативных результатов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A.* Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989; 142(1): 71–74; discussion 74–75. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38664-0.

2. *Schmidt C.W.* New research shows little risk of infection from prostate biopsies. Harvard Health Publishing. 2024. [Internet]. [cited 29.09.2025]. URL: https://www.health.harvard.edu/blog/new-research-shows-little-risk-of-infection-from-prostate-biopsies-202402123013.

3. *Marino K., Parlee A., Orlando R., Lerner L., Strymish J., Gupta K.* Comparative effectiveness of single versus combination antibiotic prophylaxis for infections after transrectal prostate biopsy. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(12): 7273–75. doi: 10.1128/AAC.01457-15.

4. *Grummet J.P., Mottet N., Gorin M.A.* TREXIT is now: Should we abandon the transrectal route for prostate biopsy? Yes. Eur Urol Open Sci. 2021; 31: 14–16. doi: 10.1016/j.euros.2021.06.009.

5. *Grummet J., Gorin M.A., Popert R., O'Brien T., Lamb A.D., Hadaschik B., Radtke J.P., Wagenlehner F., Baco E., Moore C.M., Emberton M., George A.K., Davis J.W., Szabo R.J., Buckley R., Loblaw A., Allaway M., Kastner C., Briers E., Royce P.L., Frydenberg M., Murphy D.G., Woo H.H.* "TREXIT 2020": why the time to abandon transrectal prostate biopsy starts now. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020; 23(1): 62–65. doi: 10.1038/s41391-020-0204-8.

6. *Grummet J.P., Weerakoon M., Huang S., Lawrentschuk N., Frydenberg M., Moon D.A., O'Reilly M., Murphy D.* Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? BJU Int. 2014; 114(3): 384–88. doi: 10.1111/bju.12536.

7. *Cho S., Jun D.Y., Lee J.Y., Jeong J.Y., Jung H.D.* Comparison of urinary tract infection rates between transperineal prostate biopsies with and without prophylactic antibiotics: An updated systematic review and meta-analysis. Medicina (Kaunas). 2025; 61(2): 198. doi: 10.3390/medicina61020198.

8. *American Urological Association.* Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). [Internet]. [cited 29.09.2025]. URL: https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-guidelines.

9. *Wei J.T., Barocas D., Carlsson S., Coakley F., Eggener S., Etzioni R., Fine S.W., Han M., Kim S.K., Kirkby E., Konety B.R., Miner M., Moses K., Nissenberg M.G., Pinto P.A., Salami S.S., Souter L., Thompson I.M., Lin D.W.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening. J Urol. 2023; 210(1): 46–53. doi: 10.1097/JU.0000000000003491. Erratum in: J Urol. 2025; 214(1): 111. doi: 10.1097/JU.0000000000004546.

10. *Xiang J., Yan H., Li J., Wang X., Chen H., Zheng X.* Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2019; 17(1): 31. doi: 10.1186/s12957-019-1573-0.

11. *Bryant R.J., Marian I.R., Williams R., Lopez J.F., Mercader C., Raslan M., Berridge C., Whitburn J., Campbell T., Tuck S., Barber V.S., Scaife J., Hewitt A., Taylor A., Ooms A., Landeiro F., Little M., Wolstenholme J., Ghosh S., Reynard J.M., Hamdy F.C., Liew M.P.C., Leslie T.A., Catto J.W.F., Rosario D.J., Omer A., Good D.W., Gray R.H., Kommu S., Chung D., Wells H., Narahari K., Macpherson R.E., Verrill C., Eddy B., Yamamoto H., Lamb A.D.; TRANSLATE Trial Study Group.* Local anaesthetic transperineal biopsy versus transrectal prostate biopsy in prostate cancer detection (TRANSLATE): a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2025; 26(5): 583–95. doi: 10.1016/S1470-2045-(25)00100-7.

12. *Hu J.C., Assel M., Allaf M.E., Ehdaie B., Vickers A.J., Cohen A.J., Ristau B.T., Green D.A., Han M., Rezaee M.E., Pavlovich C.P., Montgomery J.S., Kowalczyk K.J., Ross A.E., Kundu S.D., Patel H.D., Wang G.J., Graham J.N., Shoag J.E., Ghazi A., Singla N., Gorin M.A., Schaeffer A.J., Schaeffer E.M.* Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. Eur Urol. 2024; 86(1): 61–68. doi: 10.1016/j.eururo.2023.12.015.

13. *Mian B.M., Feustel P.J., Aziz A., Kaufman R.P.Jr, Bernstein A., Avulova S., Fisher H.A.G.* Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. J Urol. 2024; 211(2): 205–13. doi: 10.1097/JU.0000000000003788.

14. *Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., van den Broeck T., Brunckhorst O., Darraugh J., Eberli D., De Meerleer G., De Santis M., Farolfi A., Gandaglia G., Gillessen S., Grivas N., Henry A.M., Lardas M., van Leenders G.J.L.H., Liew M., Linares Espinos E., Oldenburg J., van Oort I.M., Oprea-Lager D.E., Ploussard G., Roberts M.J., Rouvière O., Schoots I.G., Schouten N., Smith E.J., Stranne J., Wiegel T., Willemse P.M., Tilki D.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024; 86(2): 148–63. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.

15. *Zhang C., Tu X., Dai J., Xiong X., Cai D., Yang L., Zhang M., Qiu S., Lin T., Liu Z., Yang L., Wei Q.* Efficacy and safety of the new biopsy strategy combining 6-core systematic and 3-core MRI-targeted biopsy in the detection of prostate cancer: Study protocol for a randomized controlled trial. Front Surg. 2023; 9: 1058288. doi: 10.3389/fsurg.2022.1058288.

Поступила/Received 08.11.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 17.02.2026
Принята к публикации/Accepted 24.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Воробьев Владимир Анатольевич,** доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск, Россия); доцент кафедры урологии и онкологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 9896-6243. ORCID: 0000-0003-3285-5559.

**Акперов Гадир Риаятович,** уролог, онколог, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0009-0000-6317-3898.

**Бакланова Ольга Валерьевна,** кандидат медицинских наук, уролог, заведующая отделением онкоурологии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0002-2331-506X.

**Мицкевич Дмитрий Степанович,** онколог, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0001-5142-9200.

**Ковалев Егор Валерьевич,** уролог, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0003-4789-6927.

**Попов Иван Петрович,** уролог, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0002-9919-4129.

**Кернер Денис Владимирович,** хирург, уролог, врач ультразвуковой диагностики, детский уролог-андролог, ООО «Линия жизни» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0009-0003-1852-569X.

**Азизов Захир Сеймурович,** студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0009-0002-3727-3355.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Воробьев Владимир Анатольевич:** общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна научной работы, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, написание статьи.

**Акперов Гадир Риаятович:** сбор материала исследования, сбор и обработка данных, написание черновика статьи.

**Бакланова Ольга Валерьевна:** подбор и анализ литературных источников, обзор литературы.

**Мицкевич Дмитрий Степанович:** сбор и обработка данных.
**Ковалев Егор Валерьевич:** сбор и обработка данных.
**Попов Иван Петрович:** сбор и обработка данных.
**Кернер Денис Владимирович:** подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, редактирование.
**Азизов Захир Сеймурович:** подготовка иллюстративного материала, работа с графическим материалом.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*
***Конфликт интересов***
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
***Соответствие принципам этики***
*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1), протокол № 1 от 15.11.19.*
***Информированное согласие***
*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir A. Vorobev,** MD, DSc, Professor, Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Irkutsk, Russia); Associate Professor, Department of Urology and Oncology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-3285-5559.
**Gadir R. Akperov,** MD, Urologist, Oncologist, Regional Oncology Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0009-0000-6317-3898.
**Olga V. Baklanova,** MD, PhD, Urologist, Head of the Department of Oncological Urology, Regional Oncology Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2331-506X.
**Dmitry S. Mitskevich,** MD, Oncologist, Regional Oncology Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5142-9200.
**Egor V. Kovalev,** MD, Urologist, Regional Oncology Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4789-6927.
**Ivan P. Popov,** MD, Urologist, Regional Oncology Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9919-4129.
**Denis V. Kerner,** MD, Surgeon, Urologist, Ultrasound Diagnostic Specialist, Pediatric Urologist-Andrologist, LLC “Line of life” (Irkutsk, Russia). ORCID: 0009-0003-1852-569X.
**Zakhir S. Azizov,** 6th-year Medical Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Irkutsk, Russia). ORCID: 0009-0002-3727-3355.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Vladimir A. Vorobev:** overall project supervision, study conceptualization and design, processing and interpretation of the study results, statistical data analysis, manuscript writing.
**Gadir R. Akperov:** collection of study material, data collection and processing, preparation of the initial manuscript draft.
**Olga V. Baklanova:** selection and analysis of relevant literature, preparation of the literature review.
**Dmitry S. Mitskevich:** data collection and processing.
**Egor V. Kovalev:** data collection and processing.
**Ivan P. Popov:** data collection and processing.
**Denis V. Kerner:** selection and analysis of relevant literature, preparation of the literature review, manuscript editing.
**Zakhir S. Azizov:** preparation of illustrative materials, graphical data processing.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***
*This study required no funding.*
***Conflict of interests***
*The authors declare that they have no conflict of interest.*
***Compliance with Ethical Standards***
*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia), protocol No. 1 dated November 15, 2019.*
***Voluntary informed consent***
*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-18-27
УДК: 616.37-006.66:577.21

CC BY 4.0

Для цитирования: *Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Багателия З.А., Лебедев С.С., Кобзев Ю.Н., Ланцынова А.В., Абрамов К.А., Кудряш Е.Б., Аладин М.Н.* Перспективные технологии молекулярно-генетической диагностики у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 18–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-18-27
For citation: *Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Bagateliya Z.A., Lebedev S.S., Kobzev Yu.N., Lantsynova A.V., Abramov K.A., Kudryash E.B., Aladin M.N.* Promising molecular genetic diagnostic technologies in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 18–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-18-27

# ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.В. Шабунин[1,2], М.М. Тавобилов[1,2], З.А. Багателия[1,2], С.С. Лебедев[1,2], Ю.Н. Кобзев[1], А.В. Ланцынова[1], К.А. Абрамов[1], Е.Б. Кудряш[1,2], М.Н. Аладин[1]**

[1]ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5
[2]Кафедра хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Аннотация**

**Цель исследования –** оценка диагностических и прогностических возможностей технологии QClamp™ real-time ПЦР для выявления цоДНК с мутациями гена *KRAS* у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 119 пациентов с различной распространенностью рака поджелудочной железы (РПЖ). Из плазмы крови выделяли внеклеточную ДНК и проводили детекцию наиболее распространенных соматических мутаций *KRAS* с использованием XNA-опосредованного подавления амплификации дикого типа. **Результаты.** Мутации *KRAS* в плазме крови выявлены у 23,5 % пациентов, при этом частота обнаружения цоДНК возрастала с прогрессированием заболевания и достигала при местнораспространенном РПЖ – 66,7 % и при метастатическом – 25,0 %. У больных с резектабельными стадиями (I–II) рака поджелудочной железы цоДНК выявлялась в 15,6 % случаев, однако ее наличие было ассоциировано с достоверно худшей общей и безрецидивной выживаемостью. Концентрация общей внеклеточной ДНК существенно варьировала и не коррелировала напрямую со стадией заболевания, что подтверждает ограниченную информативность этого показателя без молекулярного анализа. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что QClamp™ ПЦР является быстрым и технически выполнимым методом детекции цоДНК, обладающим высокой специфичностью. Наибольшее клиническое применение технология может иметь в прогнозировании течения заболевания и мониторинге минимальной остаточной болезни после хирургического лечения, дополняя существующие клинико-инструментальные подходы.

**Ключевые слова: рак поджелудочной железы, жидкостная биопсия, цоДНК, молекулярно-генетическая диагностика, минимальная резидуальная болезнь, NGS, real-time PCR.**

# PROMISING MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTIC TECHNOLOGIES IN PATIENTS WITH PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA

**A.V. Shabunin[1,2], M.M. Tavobilov[1,2], Z.A. Bagateliya[1,2], S.S. Lebedev[1,2], Yu.N. Kobzev[1], A.V. Lantsynova[1], K.A. Abramov[1], E.B. Kudryash[1,2], M.N. Aladin[1]**

[1]S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department
5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

**Кудряш Евгений Борисович,** kudryash_e@mail.ru

**Abstract**

**The aim of this study** was to evaluate the diagnostic and prognostic potential of QClamp™ real-time PCR technology for the detection of ctDNA carrying KRAS gene mutations in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Material and Methods.** The study included 119 patients with different stages of pancreatic cancer. Cell-free DNA was isolated from blood plasma, and the most common somatic *KRAS* mutations were detected using XNA-mediated suppression of wild-type DNA amplification. **Results.** *KRAS* mutations in plasma were identified in 23.5 % of patients, with the detection rate of ctDNA increasing with disease progression, reaching 66.7 % in locally advanced disease and 25.0 % in metastatic pancreatic cancer. In patients with resectable stages (I–II), ctDNA was detected in only 15.6 % of cases; however, its presence was associated with significantly worse overall survival and recurrence-free survival. The concentration of total cell-free DNA varied substantially and did not directly correlate with disease stage, indicating the limited informative value of this parameter in the absence of molecular analysis. **Conclusion.** The results obtained demonstrate that QClamp™ PCR is a rapid and technically feasible method for ctDNA detection with high specificity. The greatest clinical applicability of this technology may lie in prognostication and monitoring of minimal residual disease after surgical treatment, complementing existing clinical and instrumental approaches.

**Key words: pancreatic cancer, liquid biopsy, circulating tumor DNA, molecular genetic diagnostics, minimal residual disease, NGS, real-time PCR.**

## Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) относится к наиболее агрессивным злокачественным опухолям и занимает одно из ведущих мест по смертности от рака во всем мире. На момент постановки диагноза большинство пациентов имеют местнораспространенную или метастатическую стадию РПЖ, при которой радикальное хирургическое лечение невозможно. Даже у оперированных больных прогноз остается неблагоприятным, в зависимости от стадии медиана общей выживаемости при РПЖ составляет 7–18 мес. Таким образом, актуальной задачей является поиск новых методов ранней диагностики и мониторинга течения рака поджелудочной железы.

В последние годы появилось много сообщений о возможностях определения опухоль-специфических биомаркеров в жидких средах организма, к этим диагностическим технологиям, в частности, относится анализ циркулирующей опухолевой ДНК (circulating tumor DNA, ctDNA, цоДНК). В ряде исследований показано, что наличие цоДНК у больных РПЖ ассоциируется с более высокой опухолевой нагрузкой и неблагоприятным прогнозом. Кроме того, динамика уровня цоДНК может отражать ответ на лечение и служить маркером рецидива задолго до радиологических признаков. Такие свойства делают цоДНК многообещающим биомаркером для диагностики, прогноза и мониторинга терапии при РПЖ [1].

Детекция цоДНК может быть сопряжена с определенными методическими трудностями. Доля цоДНК от всей циркулирующей внеклеточной ДНК может составлять от 0,01 % до нескольких процентов в зависимости от размера опухоли, ее васкуляризации и биологических свойств. Секвенирование по Сангеру обнаруживает мутации с максимальной чувствительностью ~10 %, и для преодоления этого ограничения разработаны более чувствительные методы: аллель-специфическая ПЦР (ARMS, TaqMan и др.), цифровая капельная ПЦР (ddPCR), высокопроизводительное секвенирование (NGS).

Метод QClamp™ ПЦР представляет собой относительно новый подход к высокочувствительному выявлению соматических мутаций, основанный на принципе аллель-специфического молекулярного подавления амплификации нормальной ДНК-последовательности за счет связывания участка неизмененной ДНК-последовательности комплементарным ксено-олигонуклеотидом. Если мутация присутствует, ксено-олигонуклеоид не препятствует эффективной амплификации таргетного участка ДНК «клэмпинга». По данным производителя DiaCarta, Inc (США), технология QClamp™ способна обнаруживать мутантную ДНК при ее содержании менее 0,1 % и сопоставима с более дорогостоящими технологиями. Благодаря этим преимуществам QClamp™ ПЦР представляется перспективным инструментом «жидкостной биопсии» для быстрого выявления известных драйверных мутаций в образцах крови.

**Цель исследования** – оценка возможности применения технологии QClamp™ ПЦР для выявления цоДНК с мутацией в гене *KRAS* у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПЖ).

## Материал и методы

В исследование включено 119 пациентов с морфологически верифицированной протоковой аденокарциномой ПЖ, проходивших лечение в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии ММНКЦ им. С.П. Боткина. У всех пациентов была взята венозная кровь в объеме 20 мл в пробирки с ЭДТА. Плазма была выделена центрифугированием крови при 1 600 g в течение 10 мин с последующим осадком при 6 000 g (10 мин). Из плазмы каждого

образца выделяли внеклеточную ДНК с использованием наборов QClamp® Circulating Nucleic Acid Kit согласно инструкции производителя.

Клиническая характеристика пациентов по стадиям: резектабельный рак ПЖ (стадии I–II) – 45, местнораспространенный нерезектабельный рак (стадия III) – 6, метастатический рак (стадия IV) – 69 больных. Средний возраст пациентов составил 63 года (диапазон 38–79 лет); соотношение мужчин и женщин – 1,1:1). Все пациенты с резектабельными формами прооперированы в объеме панкреатодуоденальной резекции.

Концентрацию выделенной ДНК измеряли флюорометрическим методом (QuBit dsDNA HS Assay Kit, Thermo Fisher Scientific). Для выявления цоДНК с *KRAS* мутациями использовали набор QClamp® KRAS Mutation Detection Test (DiaCarta Inc., США), предназначенный для качественного определения наиболее частых соматических мутаций гена *KRAS*. Набор выявляет точковые (single nucleotide variants – SNV) мутации в кодонах 12, 13, 59, 61, 117 и 146 гена *KRAS* (экзоны 2–4), которые охватывают >95 % известных мутаций *KRAS* при ПАПЖ. Реакции ПЦР проводили в 96-луночном формате на приборе LightCycler®96 (Roche Diagnostics). В каждую пробирку вносили 2,5–10 нг ДНК и реагенты согласно протоколу производителя. Выполняли мультиплексную ПЦР в реальном времени: параллельно с амплификацией целевого гена *KRAS* осуществлялась амплификация внутреннего контроля. Для каждой реакции регистрировали пороговый цикл (Cq), а мутационный статус определяли подсчетом разницы между Cq в исследуемом образце и внутреннем контроле (ВК): ΔCq) = Cq образец – Cq ВК. Положительными считались образцы, соответствовавшие таблицам ΔCq производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ (SPSS v.27, IBM). Для описания количественных переменных использовались медианы и межквартильный размах (IQR), поскольку распределение концентрации цоДНК существенно отличалось от нормального (по критерию Шапиро–Уилка). Сравнение распределений концентрации между двумя группами осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, а между тремя группами (стадии заболевания) – теста Крускала–Уоллиса. Доля пациентов с обнаруженной цоДНК сравнивалась между подгруппами по стадиям при помощи точного критерия Фишера или $\chi^2$ Пирсона (при достаточности величины выборки). Для оценки взаимосвязи бинарных и количественных показателей дополнительно вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне двустороннего $p<0,05$. Для множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

**Результаты**

Проанализировано 119 образцов плазмы у пациентов с верифицированным раком поджелудочной железы. Медиана концентрации общей циркулирующей ДНК (cell-free DNA, cfDNA) в плазме составила 5,0 нг/мл (IQR 3,1–9,5 нг/мл). При анализе взаимосвязи концентрации общей цоДНК со стадией заболевания не выявлено зависимости увеличения уровня свободно циркулирующей ДНК от прогрессирования заболевания. Напротив, медианная концентрация свободно-клеточной ДНК при резектабельном РПЖ (стадии I–II) оказалась несколько выше (7,0 нг/мл, IQR 3,7–11,4), чем при метастатическом (4,1 нг/мл, IQR 3,0–8,2), различия статистически значимы ($p=0,027$ по критерию Манна–Уитни). У больных с местнораспространенным РПЖ медиана была промежуточной (6,3 нг/мл, IQR 2,4–8,6). Однако вследствие малого размера этой подгруппы различия уровней свободно-клеточной ДНК между тремя категориями стадий не достигли статистической значимости ($p=0,088$, тест Крускала–Уоллиса).

Эти данные суммированы в таблице и на рис. 1, они показывают существенную вариабельность содержания ДНК в плазме. Повышенная концентрация наблюдалась у отдельных пациентов даже на ранней стадии, что может быть связано с сопутствующим воспалительным процессом или индивидуальными особенностями опухоли (некроз, опухолевая нагрузка). В то же время у некоторых больных с отдаленными метастазами общий уровень свободно-клеточной ДНК был относительно невысок. Таким образом, сама по себе концентрация внеклеточной ДНК не является надежным маркером наличия и стадии опухоли в данной выборке.

**Выявляемость мутантного *KRAS* (цоДНК) методом QClamp**

В 28 (23,5 %) из 119 проанализированных образцов с помощью real-time ПЦР с применением XNA обнаружены мутации *KRAS*, что свидетельствует о присутствии циркулирующей опухолевой ДНК. При этом частота положительных результатов существенно различалась в зависимости от стадии заболевания (таблица, рис. 2). В группе пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы (стадия I–II, n=45) цоДНК выявлена лишь у 7 (15,6 %) больных. Напротив, при местнораспространенном РПЖ (стадия III, n=6) мутации *KRAS* в плазме обнаружены в 4 (66,7 %) случаях. В когорте больных с метастатическим РПЖ (стадия IV, n=68) доля положительных результатов составила 25,0 % (17 из 68 пациентов). Таким образом, наблюдается тенденция к более частому высвобождению цоДНК при распространенных формах заболевания по сравнению с локализованными.

Тем не менее статистический анализ показал, что различие долей выявляемости цоДНК

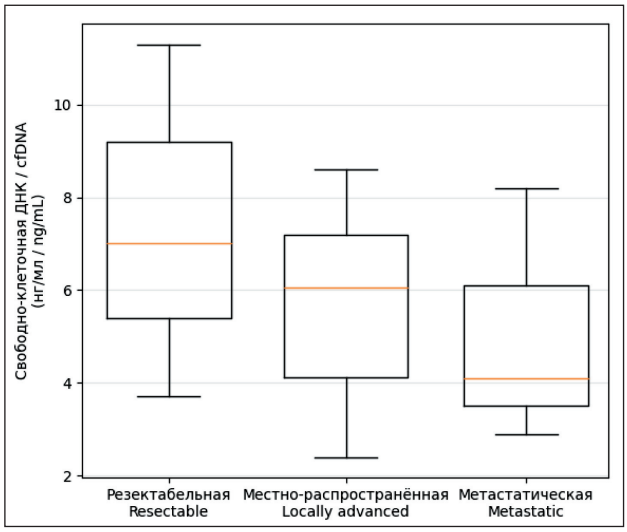



Рис. 1. Распределение концентрации внеклеточной ДНК в плазме у больных раком поджелудочной железы разных стадий. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Distribution of cell-free DNA concentration in plasma among patients with different stages of pancreatic cancer. Note: created by the authors

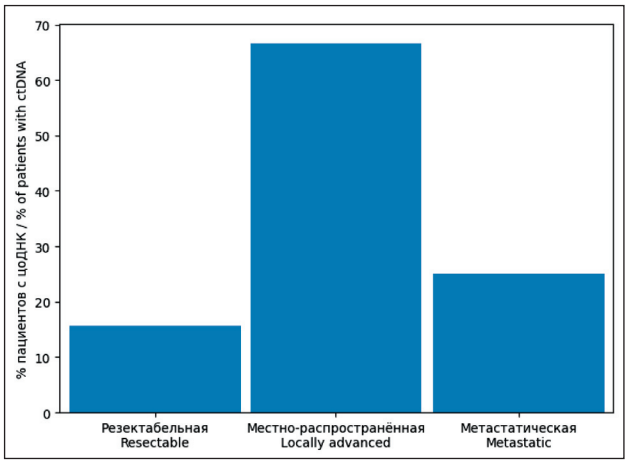



Рис. 2. Частота обнаружения циркулирующей опухолевой ДНК (KRAS) в плазме крови у пациентов с РПЖ разных стадий. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Frequency of detection of circulating tumor DNA (KRAS) in blood plasma of patients with pancreatic cancer at different stages of the disease. Note: created by the authors

**Таблица/Table**

**Частота выявления цоДНК и концентрация внеклеточной ДНК в зависимости от стадии заболевания (протоковая аденокарцинома ПЖ)**

**Frequency of ctDNA detection and concentration of cell-free DNA depending on disease stage (pancreatic ductal adenocarcinoma)**

| Распространенность процесса/ Cancer staging | Число образцов/ Number of samples | Обнаружена цоДНК/ ctDNA detected | Медиана свободно-клеточной ДНК, нг/мл/ Median cell-free DNA, ng/mL (IQR) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Резектабельный РПЖ (I–II стадия)/ Resectable pancreatic cancer (I–II stage) | 45 | 7 (15,6 %) | 7,0 (3,7–11,4) | – |
| Местнораспространенный РПЖ (III стадия)/ Locally advanced pancreatic cancer (III stage) | 6 | 4 (66,7 %) | 6,3 (2,4–8,6) | 0,015 (по сравнению с I–II)/ 0.015 (*vs* I–II) |
| Метастатический РПЖ (IV стадия)/ Metastatic pancreatic cancer (IV stage) | 68 | 17 (25,0 %) | 4,1 (3,0–8,2) | 0,25 (цоДНК и I–II); 0,027 (свободно-клеточной ДНК и I–II)/ 0.25 (ctDNA *vs* I–II); 0.027 (cfDNA *vs* I–II) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors

между группами больных с метастатическим и резектабельным РПЖ не достигает значимости (p=0,25). В то же время у пациентов с местнораспространенным РПЖ значимо чаще определялась циркулирующая ДНК опухоли, чем у больных с резектабельными опухолями (p=0,015). Следует подчеркнуть, что группа с РПЖ III стадии была малочисленной, и полученное высокое значение (2/3 пациентов с цоДНК) может быть случайным артефактом выборки.

В целом, отсутствие цоДНК в плазме не означает отсутствия опухоли, особенно на ранней стадии: подавляющее большинство пациентов с локализованным РПЖ в нашем исследовании имели отрицательный результат QClamp, несмотря на то, что их опухоли почти наверняка несли мутацию *KRAS*. Если принять во внимание, что мутации *KRAS* присутствуют примерно у 95 % пациентов с РПЖ, то чувствительность метода QClamp в данной когорте для выявления опухолевой ДНК можно оценить как ~16 % при раннем (I–II) и ~25 % при метастатическом раке (рис. 2). В таблице столбцы показывают долю процента пациентов с положительным результатом QClamp real-time ПЦР (обнаружена цоДНК). Различия между группами: резектабельные (I–II) и местнораспространенные

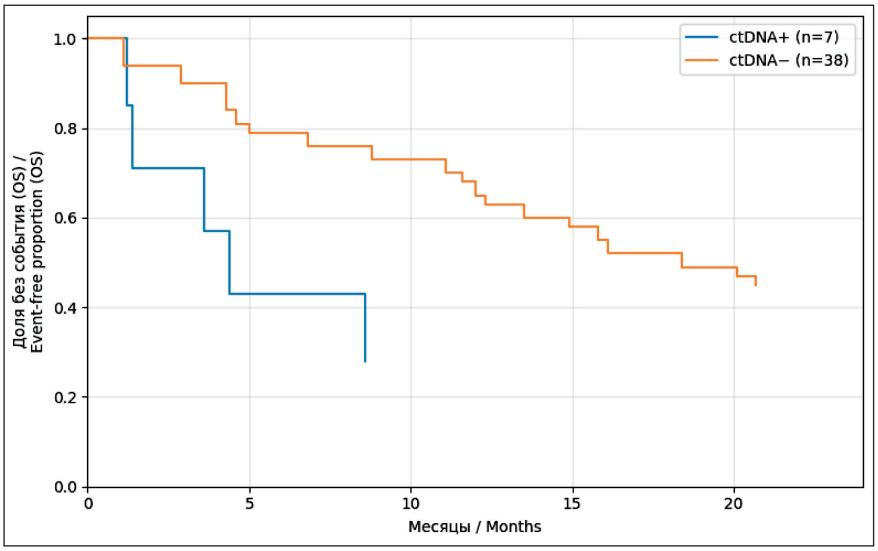



Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости (OS) у пациентов с резектабельным РПЖ. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Kaplan–Meier curves of overall survival (OS) in patients with resectable pancreatic cancer.
Note: created by the authors

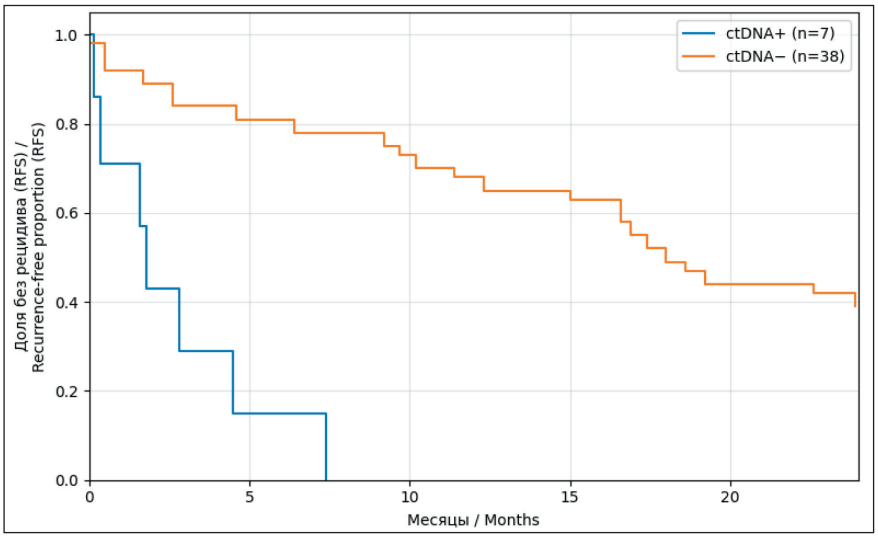



Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера безрецидивной выживаемости (RFS) у пациентов с резектабельным РПЖ. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Kaplan–Meier curves of recurrence-free survival (RFS) in patients with resectable pancreatic cancer.
Note: created by the authors

(III) опухоли (p=0,016); резектабельные и метастатические (IV) опухоли (p=0,25).

В группе пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы (стадии I–II, *n*=45) циркулирующая опухолевая ДНК была выявлена лишь у 7 (15,6 %) больных, в то время как у 38 пациентов результаты анализа оказались отрицательными. Проведенный анализ выживаемости выявил различия между подгруппами. У пациентов с положительным статусом цоДНК медиана общей выживаемости составила 7,2 мес, тогда как у пациентов без выявленной опухолевой ДНК этот показатель достигал 21 мес. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие цоДНК в предоперационный период ассоциировано с достоверно худшим прогнозом даже при резектабельных стадиях заболевания.

Аналогичные закономерности выявлены и при оценке безрецидивной выживаемости. У пациентов с цоДНК-положительными результатами медиана безрецидивной выживаемости составила 5,5 мес, в то время как в подгруппе с отрицательными значениями цоДНК она достигала почти 18,8 мес (рис. 3, 4). Таким образом, обнаружение циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с резектабельным РПЖ свидетельствует о крайне высоком риске раннего рецидива заболевания после хирургического лечения. Наличие циркулирующей опухолевой ДНК является неблагоприятным прогностическим маркером, способным идентифицировать пациентов с повышенным риском рецидива и меньшей продолжительностью жизни.

## Обсуждение

Анализ взаимосвязи между концентрацией свободно-клеточной ДНК и наличием цоДНК показал следующую тенденцию: в образцах, где была обнаружена мутантная ДНК опухоли, наблюдались более высокие уровни общей ДНК. Медиана концентрации свободно-клеточной ДНК у цоДНК-положительных пациентов составила 6,6 нг/мл (IQR 4,1–14,8), тогда как у цоДНК-отрицательных – 4,35 нг/мл (IQR 3,0–8,2). Несмотря на почти 1,5-кратную разницу медиан, с учетом большой вариа-

ции показателей она не достигла статистической значимости (p=0,104, критерий Манна–Уитни). На рис. 5 представлены распределения концентраций свободно-клеточной ДНК в группах с обнаруженной и необнаруженной цоДНК.

Полученные результаты подтверждают, что обнаружение цоДНК при раке поджелудочной железы является сложной задачей, особенно на ранних стадиях. Частота выявления мутантного *KRAS* в плазме (≈16 % для РПЖ I–II стадии и 25 % для РПЖ IV стадии) в нашем исследовании ниже, чем сообщалось в некоторых работах с использованием ПЦР-методик. Так, в исследовании C. Bettegowda et al. [2] с применением цифровой ПЦР сообщалось об обнаружении цоДНК примерно у 48 % пациентов с локализованным и у >75 % с метастатическим раком поджелудочной железы. Причиной более низкой чувствительности в нашей работе может быть как объективно меньший уровень цоДНК у некоторых пациентов (например, небольшие опухоли), так и технические аспекты и то, что тест QClamp охватывал только ген *KRAS*. Около 5–10 % аденокарцином поджелудочной железы не содержат мутаций *KRAS*, а имеют драйверные мутации в других генах (*TP53*, *SMAD4*, *BRCA2* и др.). Добавление параллельного анализа мутаций *TP53* и других характерных мишеней могло бы повысить совокупную чувствительность. Например, в недавнем исследовании T. Theparee et al. [3] с применением таргетного NGS панели генов *KRAS*/*TP53* суммарно обнаружены мутации в плазме у ~30,9 % пациентов, при этом у части больных отмечались исключительно мутации *TP53* при отсутствии *KRAS*. Тем не менее даже с расширением панели до двух генов более чем у 60–70 % пациентов с резектабельным РПЖ циркулирующие опухолевые ДНК не определяются. Интересно, что в ряде работ предложено комбинировать несколько методик, чтобы повысить чувствительность: так, одновременное использование анализа цоДНК и четырех белковых биомаркеров (в т.ч. CA 19–9) позволило выявлять до ~64 % случаев рака поджелудочной железы [4–6].

Важным преимуществом метода является скорость выполнения исследования: полный анализ занимает около 2 ч, тогда как даже ускоренное NGS требует несколько дней, а цифровая ПЦР – не менее 4–5 ч. QClamp не требует сложного оборудования помимо стандартного амплификатора; кроме того, производитель разработал протокол прямого лизиса крови (Qzol), позволяющий обходиться без этапа выделения ДНК. В нашем исследовании мы проводили стандартную экстракцию свободноклеточной ДНК для лучшей аналитической чувствительности, однако теоретически QClamp можно выполнять практически «у постели больного», получив результат в день забора крови, – такой оперативности не обеспечивает ни одна другая технология выявления мутаций.

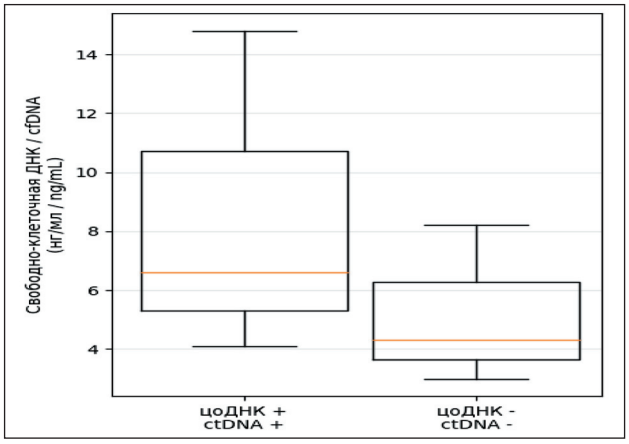



Рис. 5. Распределение концентрации внеклеточной ДНК в плазме у пациентов с обнаруженной («цоДНК +») и необнаруженной («цоДНК –») мутантной ДНК KRAS. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Distribution of cell-free DNA concentration in plasma in patients with detected (“ctDNA+”) and undetected (“ctDNA–”) mutant KRAS DNA. Note: created by the authors

Анализ корреляций показал, что обнаружение цоДНК чаще происходит при большей общей концентрации ДНК в образце, хотя само по себе повышение уровня свободно-клеточной ДНК не гарантирует наличия опухолевых мутаций. Это подтверждает, что циркулирующая ДНК является мозаичной смесью фрагментов разного происхождения. Известно, что у больных РПЖ помимо цоДНК в кровотоке могут присутствовать фрагменты ДНК из разрушенных клеток нормальной поджелудочной железы (при сопутствующем панкреатите), из печени (при холестазе, метастазах) и др. С другой стороны, сочетание двух параметров – повышение суммарной ДНК и наличие цоДНК – может указывать на значительный объем опухолевой массы и активное прогрессирование заболевания. Часть авторов указывают, что количество цоДНК (например, в копиях/мл плазмы, подсчитанное по цифровой ПЦР) хорошо коррелирует с объемом опухоли по данным визуализации и числом метастатических очагов [7]. M. Strijker et al. [8] показали, что при метастатическом РПЖ концентрация цоДНК коррелирует с опухолевой нагрузкой и может служить важным прогностическим фактором [8]. В нашем исследовании мы не измеряли количественно аллельную фракцию мутантного *KRAS*, однако косвенным образом (через частоту детекции) также видна связь с распространенностью опухоли. Так, цоДНК выявлялась у 2/3 пациентов с местнораспространенным РПЖ (III стадия) и лишь у 1/6 больных с ранним РПЖ (I–II), что указывает на резкое увеличение опухолевой ДНК при переходе от небольшой локализованной опухоли к крупной или инфильтративной форме. Отсутствие значимых различий разницы между группами больных с метастатическим и резектабельным РПЖ в нашей выборке можно

объяснить неоднородностью подгруппы больных с РПЖ IV стадии. Некоторые пациенты с отдаленными метастазами имели относительно небольшую первичную опухоль (особенно при отдаленной лимфогенной диссеминации), что сопровождалось невысоким уровнем цоДНК.

*Сравнение QClamp с NGS и цифровой ПЦР*

Ранее другие авторы проводили прямое сопоставление чувствительности различных подходов для обнаружения мутаций *KRAS* в плазме. Так, O.A. Zill et al. [6] применили NGS-секвенирование для пациентов с опухолями панкреатобилиарной зоны и обнаружили цоДНК приблизительно у 43 % больных РПЖ [6]. В то же время в параллельных образцах, протестированных методами BEAMing и ARMS, результаты были сходными, что свидетельствует о сопоставимой чувствительности продвинутых ПЦР-подходов и NGS. Описана также методика COLD-PCR/HRM, позволяющая выявлять мутантный *KRAS* ~у 40 % пациентов с местнораспространенным/метастатическим РПЖ, тогда как обычное секвенирование выявляло его только у 12,5 % больных [8–9]. Эти данные вписываются в общий диапазон (12–88 %) доли выявления цоДНК при PDAC. Наши результаты (16–25 %) находятся в нижней части этого диапазона, что ожидаемо для популяции, где лишь четверть пациентов имели отдаленные метастазы. Учитывая небольшие объемы плазмы и фокусировку на одном гене, полученную чувствительность QClamp можно считать приемлемой. Преимущества QClamp – простота и быстрота – могут оправдать несколько менее высокую чувствительность по сравнению с секвенированием, особенно в условиях рутинной клиники. Таким образом, первые результаты свидетельствуют об эффективности метода в качестве скрининга у пациентов с ранними стадиями протоковой аденокарциномы. Необходимо дальнейшее изучение возможностей способа, сделав акцент на особенностях преаналитического этапа для повышения чувствительности.

В отношении прогноза и мониторинга имеются убедительные доказательства, что цоДНК является маркером минимальной остаточной болезни. В ряде работ показано, что наличие мутантной ДНК *KRAS* в плазме до или сразу после хирургического вмешательства связано с более высоким риском рецидива и худшей выживаемостью. D. Pietrasz et al. [7] продемонстрировали, что у радикально оперированных пациентов с положительным *KRAS* цоДНК медиана безрецидивной выживаемости составила 4,6 мес, тогда как у пациентов без обнаруженной цоДНК – 17,6 мес; наличие цоДНК было независимым фактором неблагоприятного прогноза. В исследовании Y. Kitahata et al. [10] показано, что после неоадъювантной терапии с последующей резекцией положительный статус цоДНК коррелировал с наличием микрометастазов и ранним прогрессированием. Более того, серийное мониторирование цоДНК позволяет предсказывать рецидив за несколько месяцев до его клинического проявления. Эти данные подчеркивают, что такой высокочувствительный метод, как QClamp, может найти применение для послеоперационного наблюдения, поскольку регулярный неинвазивный тест крови на цоДНК способен обнаружить рецидив заболевания намного раньше рентгенологических признаков.

Наше исследование продемонстрировало принципиальную возможность применения технологии QClamp XNA-mediated ПЦР для детекции циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы. Показано, что с помощью данного метода возможно выявлять мутантные копии *KRAS* в плазме крови пациентов с РПЖ, включая некоторые случаи ранних стадий. Доля положительных результатов (~24 % в общей группе) соответствует данным литературы для сопоставимых когорт и методов средней чувствительности.

С практической точки зрения применение жидкостной биопсии на основе QClamp ПЦР может иметь наибольшее клиническое применение в мониторинге пациентов после радикального лечения. Как показали другие исследования, обнаружение цоДНК после радикальной операции служит маркером минимальной остаточной болезни и предсказывает скорый рецидив. В условиях, когда стандартный маркер CA 19–9 не всегда информативен (например, при Lewis-негативном фенотипе у ~5 % пациентов), высокочувствительный молекулярный тест может стать незаменимым средством мониторинга [11, 12]. Кроме того, в последние годы разрабатываются терапевтические стратегии, нацеленные на мутации *KRAS* (например, ингибиторы специфичных G12C-мутаций).

Для широкого внедрения технологии в практическую деятельность необходимы дальнейшие исследования, однако на данный момент показано, что детекция цоДНК коррелирует с исходом заболевания и может дополнять прогностические модели. Возможно повышение чувствительности теста для ранних стадий – например, за счет сочетания нескольких панелей мутаций (добавить *TP53*, *SMAD4* и др.) или за счет преаналитических улучшений (больший объем плазмы, оптимизация хранения).

**Заключение**

Первый опыт использования QClamp real-time ПЦР показал явные преимущества метода: высокую специфичность, чувствительность и оперативность получения результата. Метод позволил выявить циркулирующую мутантную ДНК *KRAS* у значимой части пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, а также в отдельных случаях при локализованной форме, что подтверждает его потенциал для ранней диагностики. С точ-

ки зрения клинической значимости использование данной технологии может значительно расширить возможности персонализированной онкологии. В сочетании с традиционными методами (лучевая диагностика, биохимические маркеры) жидкостная биопсия позволит более точно стадировать заболевание, на дооперационном этапе выявлять группу с неблагоприятным прогнозом, определять минимальную резидуальную болезнь после радикального оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES*E*


1. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2020. *CA Cancr J Clin.* 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.

2. *Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y., Agrawal N., Bartlett B.R., Wang H., Luber B., Alani R.M., Antonarakis E.S., Azad N.S., Bardelli A., Brem H., Cameron J.L., Lee C.C., Fecher L.A., Gallia G.L., Gibbs P., Le D., Giuntoli R.L., Goggins M., Hogarty M.D., Holdhoff M., Hong S.M., Jiao Y., Juhl H.H., Kim J.J., Siravegna G., Laheru D.A., Lauricella C., Lim M., Lipson E.J., Marie S.K., Netto G.J., Oliner K.S., Olivi A., Olsson L., Riggins G.J., Sartore-Bianchi A., Schmidt K., Shih L.M., Oba-Shinjo S.M., Siena S., Theodorescu D., Tie J., Harkins T.T., Veronese S., Wang T.L., Weingart J.D., Wolfgang C.L., Wood L.D., Xing D., Hruban R.H., Wu J., Allen P.J., Schmidt C.M., Choti M.A., Velculescu V.E., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N., Diaz L.A. Jr.* Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med. 2014; 6(224): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.

3. *Theparee T., Akroush M., Sabatini L.M., Wang V., Mangold K.A., Joseph N., Stocker S.J., Freedman A., Helseth D.L., Talamonti M.S., Kaul K.L.* Cell free DNA in patients with pancreatic adenocarcinoma: clinicopathologic correlations. Sci Rep. 2024; 14(1): 15744. doi: 10.1038/s41598-024-65562-8.

4. *Strobel O., Neoptolemos J.P., Jäger D., Büchler M.W.* Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. Nat Rev Clin Oncol. 2019; 16(1): 11–26. doi: 10.1038/s41571-018-0112-1.

5. *Cicenas J., Kvederaviciute K., Meskinyte I., Meskinyte-Kausiliene E., Skeberdyte A., Cicenas J.Jr.* KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. Cancers (Basel). 2017; 9(5): 42. doi: 10.3390/cancers9050042.

6. *Zill O.A., Greene C., Sebisanovic D., Siew L.M., Leng J., Vu M., Hendifar A.E., Wang Z., Atreya C.E., Kelley R.K., van Loon K., Ko A.H., Tempero M.A., Bivona T.G., Munster P.N., Talasaz A., Collisson E.A.* Cell-free DNA next-generation sequencing in pancreatobiliary carcinomas. Cancer Discov. 2015; 5(10): 1040–48. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0274.

7. *Pietrasz D., Pécuchet N., Garlan F., Didelot A., Dubreuil O., Doat S., Imbert-Bismut F., Karoui M., Vaillant J.C., Taly V., Laurent-Puig P., Bachet J.B.* Plasma circulating tumor DNA in pancreatic cancer patients is a prognostic marker. Clin Cancer Res. 2017; 23(1): 116–23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0806.

8. *Strijker M., Soer E.C., de Pastena M., Creemers A., Balduzzi A., Beagan J.J., Busch O.R., van Delden O.M., Halfwerk H., van Hooft J.E., van Lienden K.P., Marchegiani G., Meijer S.L., van Noesel C.J., Reinten R.J., Roos E., Schokker S., Verheij J., van de Vijver M.J., Waasdorp C., Wilmink J.W., Ylstra B., Besselink M.G., Bijlsma M.F., Dijk F., van Laarhoven H.W.* Circulating tumor DNA quantity is related to tumor volume and both predict survival in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Int J Cancer. 2020; 146(5): 1445–56. doi: 10.1002/ijc.32586.

9. *Sivapalan L., Thorn G.J., Gadaleta E., Kocher H.M., Ross-Adams H., Chelala C.* Longitudinal profiling of circulating tumour DNA for tracking tumour dynamics in pancreatic cancer. BMC Cancer. 2022; 22(1): 369. doi: 10.1186/s12885-022-09387-6.

10. *Kitahata Y., Kawai M., Hirono S., Okada K.I., Miyazawa M., Motobayashi H., Ueno M., Hayami S., Miyamoto A., Yamaue H.* Circulating Tumor DNA as a Potential Prognostic Marker in Patients with Borderline-Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Pancreatectomy. Ann Surg Oncol. 2022; 29(3): 1596–605. doi: 10.1245/s10434-021-10985-0.

11. *Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018; 359(6378): 926–30. doi: 10.1126/science.aar3247.

12. *Diaz L.A.Jr., Bardelli A.* Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. J Clin Oncol. 2014; 32(6): 579–86. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2011.


Поступила/Received 08.02.2026
Одобрена после рецензирования/Revised 24.02.2026
Принята к публикации/Accepted 26.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шабунин Алексей Васильевич,** доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой хирургии, трансплантологии, прикладной онкологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8917-7732. Researcher ID (WOS): AFE-8506-2022. Author ID (Scopus): 57201321065. ORCID: 0000-0002-4230-8033.

**Тавобилов Михаил Михайлович,** доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9554-5553. Researcher ID (WOS): L-6836-2018. Author ID (Scopus): 57201310779. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

**Багателия Зураб Антонович,** доктор медицинских наук, первый заместитель директора, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; профессор кафедры хирургии, трансплантологии, прикладной онкологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5391-5670. Researcher ID (WOS): AAB-4666-2022. Author ID (Scopus): 57199512152. ORCID: 0000-0001-5699-3695.

**Лебедев Сергей Сергеевич,** доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; профессор кафедры хирургии, трансплантологии, прикладной онкологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2736-0683. Researcher ID (WOS): WU-5325-2024. Author ID (Scopus): 7103044979. ORCID: 0000-0001-5366-1281.

**Кобзев Юрий Николаевич,** кандидат медицинских наук, заведующий молекулярно-генетической лабораторией, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8930-0393. Researcher ID (WOS): D-9170-2019. Author ID (Scopus): 6603164042. ORCID: 0000-0003-0362-1905.

**Ланцынова Айса Владимировна,** кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9781-9791. Researcher ID (WOS): HKE-1684-2023. Author ID (Scopus): 58092172900. ORCID: 0000-0002-9461-6791.
**Абрамов Кирилл Андреевич,** кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8511-3396. Researcher ID (WOS): HPH-5187-2023. Author ID (Scopus): 58092186200. ORCID: 0000-0001-9871-114X.
**Кудряш Евгений Борисович,** аспирант, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3975-1618. Researcher ID (WOS): PJA-7417-2026. Author ID (Scopus): 58513482800. ORCID: 0000-0002-7870-808X.
**Аладин Марк Николаевич,** хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6291-4146. Researcher ID (WOS): GRJ-8256-2022. ORCID: 0000-0001-9671-390X.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Шабунин Алексей Васильевич:** разработка концепции научной работы, утверждение окончательного варианта, научное руководство.
**Тавобилов Михаил Михайлович:** планирование исследования, редактирование текста статьи, научное руководство.
**Багателия Зураб Антонович:** разработка концепции научной работы, утверждение окончательного варианта.
**Лебедев Сергей Сергеевич:** научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.
**Кобзев Юрий Николаевич:** разработка концепции и дизайна научного исследования, написание текста статьи.
**Ланцынова Айса Владимировна:** аналитический обзор литературы, интерпретация результатов исследования.
**Абрамов Кирилл Андреевич:** написание текста статьи, перевод на английский язык.
**Кудряш Евгений Борисович:** сбор и анализ литературы, написание текста статьи, ведение базы данных.
**Аладин Марк Николаевич:** написание текста статьи, статистическая обработка данных.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*
***Конфликт интересов***
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
***Соответствие принципам этики***
*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1), протокол № 10 от 18.09.23.*
***Информированное согласие***
*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexey V. Shabunin,** MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AFE-8506-2022. Author ID (Scopus): 57201321065. ORCID: 0000-0002-4230-8033.
**Mikhail M. Tavobilov,** MD, DSc, Professor, Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-6836-2018. Author ID (Scopus): 57201310779. ORCID: 0000-0003-0335-1204.
**Zurab A. Bagateliya,** MD, DSc, First Deputy Director, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Professor, Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-4666-2022. Author ID (Scopus): 57199512152. ORCID: 0000-0001-5699-3695.
**Sergey S. Lebedev,** MD, DSc, Deputy Chief Physician for Oncology, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Professor, Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): WU-5325-2024. Author ID (Scopus): 7103044979. ORCID: 0000-0001-5366-1281.
**Yury N. Kobzev,** MD, PhD, Head of the Molecular Genetics Laboratory, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical

Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): D-9170-2019. Author ID (Scopus): 6603164042. ORCID: 0000-0003-0362-1905.
**Aysa V. Lantsynova,** MD, PhD, Junior Researcher, Surgeon, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): HKE-1684-2023. Author ID (Scopus): 58092172900. ORCID: 0000-0002-9461-6791.
**Kirill A. Abramov,** MD, PhD, Junior Researcher, Surgeon, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): HPH-5187-2023. Author ID (Scopus): 58092186200. ORCID: 0000-0001-9871-114X.
**Evgeniy B. Kudryash,** MD, Postgraduate, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Surgeon, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): PJA-7417-2026. Author ID (Scopus): 58513482800. ORCID: 0000-0002-7870-808X.
**Mark N. Aladin,** MD, Surgeon, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GRJ-8256-2022. ORCID: 0000-0001-9671-390X.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Alexey V. Shabunin:** development of the study concept, approval of the final version, scientific supervision.
**Mikhail M. Tavobilov:** study design, manuscript editing, scientific supervision.
**Zurab A. Bagateliya:** development of the study concept, approval of the final version.
**Sergey S. Lebedev:** scientific supervision, approval of the final version of the manuscript.
**Yury N. Kobzev:** performance of molecular genetic analysis, manuscript writing.
**Aysa V. Lantsynova:** analytical literature review, interpretation of study results.
**Kirill A. Abramov:** manuscript writing, English translation.
**Evgeniy B. Kudryash:** literature collection and analysis, manuscript writing, database management.
**Mark N. Aladin:** manuscript writing, statistical data analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***
*This study required no funding.*
***Conflict of interests***
*The authors declare that they have no conflict of interest.*
***Compliance with Ethical Standards***
*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia), protocol No. 10 dated September 18, 2023.*
***Voluntary informed consent***
*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-28-45
УДК: 616-006.364.03-053-08:615.28

CC BY 4.0

Для цитирования: *Родина А.Д., Поляков В.Г., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Горбунова Т.В., Варфоломеева С.Р.* Интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 28–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-28-45
For citation: *Rodina A.D., Polyakov V.G., Krylov A.S., Kashanina A.L., Gorbunova T.V., Varfolomeeva S.R.* Intrathecal chemotherapy in the complex treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 28–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-28-45

# ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ И/ИЛИ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ

**А.Д. Родина[1], В.Г. Поляков[1,2,3,4], А.С. Крылов[1], А.Л. Кашанина[1], Т.В. Горбунова[1,3,4], С.Р. Варфоломеева[1,2,4]**

[1]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
[2]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
[3]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
[4]Кафедра последипломного образования врачей, Департамент профессионального образования, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

**Аннотация**

**Введение.** Рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением характеризуется агрессивным течением и высоким риском лептоменингеального метастазирования (ЛМ). Исторически поражение центральной нервной системы (ЦНС) считалось инкурабельным состоянием с выживаемостью, не превышающей 10–20 %. Основным препятствием для проникновения большинства лекарственных препаратов и создания эффективной концентрации является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В связи с этим поиск эффективных и нетоксичных методов контроля над лептоменингеальными метастазами является одной из наиболее актуальных задач детской онкологии. Интратекальная химиотерапия (ИТХТ), заключающаяся в прямом введении цитостатиков в спинномозговую жидкость, позволяет обойти ГЭБ и создать высокие терапевтические концентрации препаратов непосредственно в очаге поражения при минимальной системной токсичности. **Цель исследования –** оценить эффективность и безопасность интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием и улучшить показатели выживаемости данной когорты детей. **Материал и методы.** В исследование был включен 21 пациент с гистологически верифицированным диагнозом рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, получавший лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова в период с 2021 по 2024 г. **Результаты.** При медиане наблюдения 34,3 мес общая 2-летняя выживаемость составила 65 %. Данный показатель определялся высокой эффективностью раннего контроля над опухолевыми клетками за гематоэнцефалическим барьером: общая 2-летняя выживаемость достигла более 80 % как в группе профилактической, так и в группе терапевтической интратекальной химиотерапии первой линии. Это достоверно выше по сравнению с группой рецидива, где общая 2-летняя выживаемость составила 20 % ($p<0,05$), и существенно превосходит данные, представленные в зарубежной литературе о медиане выживаемости – 4–6 мес при лептоменингеальном метастазировании [1]. Профиль токсичности ИТХТ был благоприятным,

**Родина Анастасия Дмитриевна,** dr.rodinaAD@yandex.ru

без случаев тяжелой нейротоксичности. **Заключение.** Интенсивная интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием является эффективным и безопасным методом контроля над опухолевыми клетками за гематоэнцефалическим барьером, позволяющим значительно улучшить выживаемость в этой прогностически крайне неблагоприятной группе пациентов.

**Ключевые слова: рабдомиосаркома, параменингеальная локализация, дети, интратекальная химиотерапия, лептоменингеальное метастазирование, центральная нервная система, гематоэнцефалический барьер.**

# INTRATHECAL CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH PARAMENINGEAL RHABDOMYOSARCOMA WITH INTRACRANIAL SPREAD AND/OR LEPTOMENINGEAL METASTASIS

**A.D. Rodina[1], V.G. Polyakov[1,2,3,4], A.S. Krylov[1], A.L. Kashanina[1], T.V. Gorbunova[1,3,4], S.R. Varfolomeeva[1,2,4]**

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1, building 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
[4]Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread is a highly aggressive pediatric malignancy with a high risk of leptomeningeal metastasis. Historically, central nervous system (CNS) involvement was considered an incurable condition with a survival rate of no more than 10–20 %. The blood-brain barrier is the primary barrier to the penetration of most drugs and the creation of effective concentrations. Therefore, the search for effective and non-toxic methods for controlling leptomeningeal metastases is one of the most pressing challenges in pediatric oncology. Intrathecal chemotherapy (ITCT) delivers cancer drugs directly into the cerebrospinal fluid, bypassing the BBB. It enables high concentrations of medication to directly target cells, reducing systemic toxicity. **The purpose of the study** was to evaluate the efficacy and safety of intrathecal chemotherapy in a multidisciplinary approach to the treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis, and to improve survival rates in this cohort of children. **Material and Methods.** The study included 21 patients with a histologically verified diagnosis of parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis, who received treatment at the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Russian Academy of Medical Sciences from 2021 to 2024. The study was approved by the local ethics committee. **Results.** With a 34.3-month median follow-up, the overall 2-year survival rate was 65 %. This indicates the effectiveness of early tumor control by overcoming the blood-brain barrier. The overall 2-year survival rate was significantly higher in both the prophylactic and therapeutic first-line intrathecal chemotherapy groups than in the relapse group (80 % *vs* 20 %, $p<0.05$) and significantly exceeded the median survival time of 4–6 months reported by other authors [1]. The toxicity profile of ITCT was favorable, with no cases of severe neurotoxicity. **Conclusion.** Intensive intrathecal chemotherapy in the combination treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension and/or leptomeningeal metastasis is an effective and safe method for treating and preventing CNS tumor cell infiltration. This therapy can significantly improve survival of patients with extremely unfavorable prognosis.

**Key words: rhabdomyosarcoma, parameningeal localization, children, intrathecal chemotherapy, leptomeningeal metastasis, central nervous system, blood-brain barrier.**

**Введение**

Лептоменингеальные метастазы (ЛМ) при солидных опухолях характеризуются проникновением опухолевых клеток через гематоэнцефалический барьер оболочки головного и спинного мозга в субарахноидальное пространство, что приводит к их распространению по центральной нервной системе (ЦНС). Данное течение заболевания встречается при многих солидных опухолях. У взрослых пациентов ЛМ наиболее часто ассоциировано с раком легкого, молочной железы и меланомой, в то время как в педиатрической практике оно характерно для мелкокруглоклеточных сарком, таких как рабдомиосаркома, саркома Юинга, нейробластома, а также для ретинобластомы [1, 2].

Патогенез лептоменингеального метастазирования является многофакторным, однако выделяют несколько основных путей инвазии. Наиболее частыми считаются прямое интракраниальное распространение опухоли из смежных анатомических зон и перинервальная инвазия по ходу черепных и периферических нервов [3]. Помимо этого, описываются и гематогенные пути метастазирования как через артериальное кровообращение с формированием очагов в паренхиме мозга, так и ретроградно через венозное сплетение Бейтсона [4].

Клинические проявления лептоменингеального метастазирования крайне разнообразны, что обусловлено мультифокальным характером поражения и требует высокой онкологической настороженности. Синдром поражения черепных нервов – наиболее часто вовлекаются VI, VII и VIII пары черепных нервов, что клинически проявляется диплопией, парезом мимической мускулатуры и нарушениями слуха соответственно. Синдром поражения спинного мозга и его корешков характеризуется корешковыми болями, сенсорными нарушениями, слабостью в конечностях и дисфункцией тазовых органов. Синдром внутричерепной гипертензии и менингизма возникает вследствие нарушения ликвородинамики или прямого раздражения мозговых оболочек и проявляется головной болью, тошнотой, рвотой и изменениями психического статуса [5].

Учитывая неспецифичность клинической картины и сложный анамнез онкологического пациента, дифференциальная диагностика лептоменингеального метастазирования является критически важной задачей. Дифференциальный диагноз включает широкий спектр как неинфекционных, так и инфекционных состояний. К неинфекционным причинам, имитирующим ЛМ, относятся побочные эффекты предшествующей терапии (химио- и лучевой), паранеопластические синдромы, аутоиммунные заболевания (например, нейросаркоидоз), а также токсико-метаболическая энцефалопатия. Особое внимание следует уделять инфекционным процессам, поскольку онкологические пациенты часто находятся в состоянии иммуносупрессии. В дифференциальный диагноз должны входить менингиты и энцефалиты бактериальной (туберкулез, листериоз), грибковой (*Cryptococcus, Candida*) и вирусной этиологии (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр и др.) [6].

Для выявления лептоменингеального метастазирования применяется комплексный подход, который опирается на оценку трех основных элементов: клиническую картину (стандартизированное неврологическое обследование для выявления характерных симптомов), цитологическое исследование спинномозговой жидкости и нейровизуализацию (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением для выявления характерных признаков поражения оболочек, радиоизотопное исследование головного мозга с $^{99m}$Tc-пертехнетатом).

Следует отметить, что концепция профилактической ЦНС-направленной терапии при параменингеальной рабдомиосаркоме не является новой. В 1980-х гг. в рамках исследований IRS предпринимались попытки использования интратекальной химиотерапии и/или краниоспинального облучения. Однако данные работы показали неоднозначные результаты и не привели к статистически значимому улучшению выживаемости [7, 8]. Как следствие, рутинная профилактическая интратекальная или лучевая терапия не была включена в стандартные протоколы лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации ведущих международных групп, и вопрос о ее целесообразности оставался открытым.

Современная стратегия лечения лептоменингеального метастазирования носит мультимодальный и строго персонализированный характер. Арсенал терапевтических опций включает в себя системную терапию (химио-, таргетную, иммунотерапию), лучевую терапию, интратекальное введение препаратов, а в отдельных случаях – хирургическое вмешательство и поддерживающую терапию [9]. Конкретная тактика и комплекс методов формируются с учетом множества факторов, среди которых наиболее значимыми являются гистологический тип и молекулярный профиль опухоли, распространенность опухолевого заболевания, а также неврологический статус и общий прогноз пациента [2].

В недавнем обзоре X. Wang et al. [10] подробно описана эволюция интратекальной химиотерапии для лечения ЛМ при солидных опухолях, демонстрирующая переход от интратекального введения традиционных цитостатиков к персонализированным подходам с применением таргетной и иммунотерапии. Исторически основу интратекальной химиотерапии составляли классические цитостатики, такие как метотрексат, тиотепа и цитарабин. Несмотря на способность достигать высоких концентраций в центральной нервной системе,

их применение было сопряжено с двумя важными проблемами. Во-первых, значительная нейротоксичность, особенно у метотрексата (арахноидит, миелопатия, лейкоэнцефалопатия) [11]. Во-вторых, крайне короткий период полувыведения из ликвора (3–4 ч для цитарабина и тиотепы), что требовало частых, болезненных и рискованных люмбальных пункций (2–3 раза в нед) для поддержания терапевтической концентрации [12, 13]. Попыткой решить проблему короткого периода полувыведения стало создание липосомального цитарабина, чей период полураспада (141 ч) позволил сократить частоту введений до одного раза в 2 нед [14].

Следующий этап эволюции был связан с поиском агентов, более эффективных и специфичных для солидных опухолей. Топотекан, ингибитор топоизомеразы I, зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных и хорошо переносимых препаратов для интратекального введения, особенно в педиатрической практике [15]. Его аналог, ингибитор топоизомеразы II этопозид, также показал возможность достижения терапевтических концентраций, однако его применение ограничено более выраженной нейротоксичностью [16]. Перспективным направлением стало и применение Пеметрекседа, который после интратекального введения обеспечивает высокие и длительные (до 24 ч) концентрации в ЦСЖ при минимальной системной токсичности [17]. Во взрослой онкологической практике настоящим прорывом стало интратекальное применение таргетных и иммуноонкологических препаратов, что открыло эру персонализированной терапии ЛМ. Учитывая, что при системном введении Трастузумаба его концентрация в спинномозговой жидкости ничтожно мала, его прямое интратекальное введение стало высокоэффективной и безопасной опцией для пациентов с HER2-положительными опухолями [18]. Аналогично, интратекальное введение ингибитора PD-1 Ниволумаба показало свою безопасность и перспективность при ЛМ меланомы. Первое же клиническое исследование продемонстрировало, что комбинированное введение позволяет достичь длительного контроля над заболеванием у ранее инкурабельных пациентов [19].

На ранней экспериментальной стадии находится изучение других таргетных агентов. Доказательная база по интратекальному применению Нимотузумаба и Бевацизумаба на данный момент крайне ограничена и основана лишь на единичных клинических случаях и небольших исследованиях, что не позволяет сделать выводы об их реальной эффективности [20, 21].

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости, составляющую 5–8 % у пациентов с солидными опухолями [22], ЛМ является прогностически крайне неблагоприятным событием. Развитие данного осложнения кардинально меняет терапевтическую тактику и определяет необходимость применения специфических лечебных подходов. Однако анализ мировой и отечественной литературы свидетельствует об отсутствии единых стандартизированных протоколов интратекальной химиотерапии (ИТХТ) при данной патологии, что особенно актуально для онкопедиатрической практики.

**Целью исследования** явилась оценка исходов лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, получавших терапию с включением интратекальной химиотерапии.

**Материал и методы**

Исследование проведено на базе отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова. В исследование включен 21 пациент с морфологически верифицированным диагнозом рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием в возрасте от 2 до 18 лет, которые наблюдались и лечились в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (далее НИИ ДОиГ) в период с 2021 по 2024 г. Обязательным условием включения в исследование было наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании от законных представителей и/или самого пациента. Сбор данных проводился путем анализа первичной медицинской документации (амбулаторные карты и истории болезни).

Статистическая обработка данных выполнена в программной среде R версии 4.3.1 с использованием пакетов survival (3.8.3) и survminer (0.5.1). Оценка выживаемости проводилась методом Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости между подгруппами осуществлялось с помощью логрангового теста (log-rank test). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Пациенты, выбывшие из наблюдения или завершившие исследование без наступления исследуемого исхода, обрабатывались как правосторонне цензурированные наблюдения. Анализ проводился по двум конечным точкам: общая выживаемость (Overall Survival, OS): время до смерти от любой причины; выживаемость, специфичная для рака (Cancer-Specific Survival, CSS): время до смерти, непосредственно связанной с прогрессированием рабдомиосаркомы. Медиана времени наблюдения, рассчитанная методом Reverse Kaplan–Meier, составила 29,6 мес.

Демографический анализ группы показал следующие характеристики. Возрастное распределение было смещено в сторону младшего школьного возраста: почти половина пациентов (48 %) были в возрасте от 4 до 9 лет. Отмечалось незначитель-

ное преобладание детей женского пола: 12 (57 %) девочек и 9 (43 %) мальчиков.

Анализировались жалобы пациентов при первичном обращении. Следует отметить, что у одного пациента могло быть несколько жалоб одновременно. Наиболее частые жалобы: наличие пальпируемого видимого новообразования (n=20; 95 %), асимметрии лица (n=15; 71 %) и экзофтальма (n=13; 62 %). Функциональные нарушения включали затруднение носового дыхания (n=14; 66 %), а также орбитальные симптомы в виде снижения зрения (n=13; 62 %). Общие симптомы, такие как слабость, отмечались реже (n=7; 33 %). Средняя продолжительность анамнеза заболевания от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 5 мес.

Первичная диагностика у всех пациентов включала биопсию опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, которые во всех случаях подтвердили диагноз рабдомиосаркомы. Наиболее распространенным гистологическим подтипом в общей когорте являлся эмбриональный, выявленный у 76 % пациентов.

Первичное обследование пациентов перед началом лечения было комплексным и включало несколько этапов. Общеклиническая оценка включала сбор анамнеза, физикальный осмотр, стандартные лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) и оценку функции жизненно важных органов с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ). Оценка распространенности опухолевого процесса проводилась с использованием расширенного комплекса методов визуализации. Для оценки локального статуса всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) основания черепа, головного и спинного мозга с контрастным усилением. Стадирование опухолевого процесса включало компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и регионарных лимфоузлов, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ) всего тела с $^{18}$F-ФДГ, и сцинтиграфию костей скелета.

Специализированная оценка лептоменингеального поражения проводилась на основании комплексной оценки данных цитологического исследования ликвора и МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением. Статическая сцинтиграфия головного мозга с $^{99m}$Tc-пертехнетатом использовалась как дополнительный метод для выявления зон повышенной проницаемости ГЭБ и косвенных признаков ЛМ (рис. 1).

На момент первичной диагностики у большинства пациентов отмечалась высокая распространенность опухолевого процесса (рис. 2). Наиболее часто опухоль локализовалась в крылонебной ямке (n=16; 76 %) и околоносовых пазухах (n=12; 57 %). Реже вовлекались основная пазуха (n=10; 48 %),

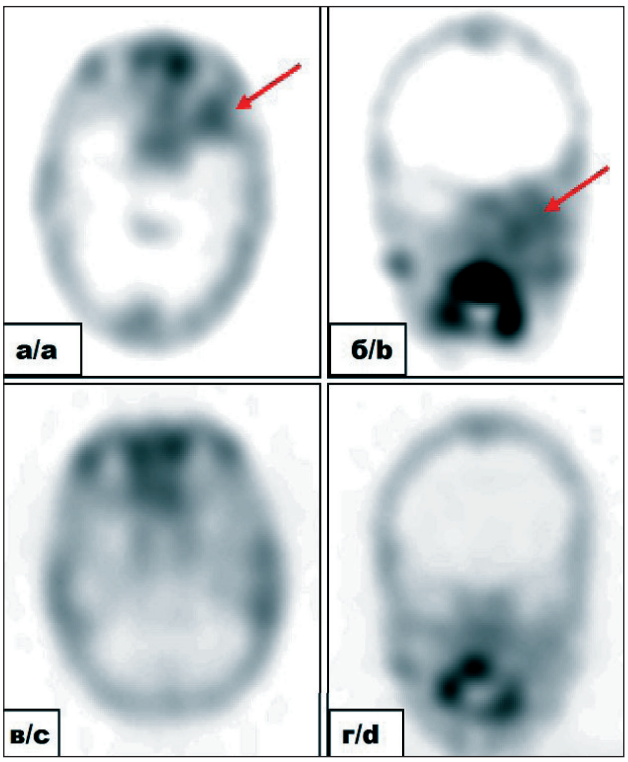



Рис. 1. Собственные результаты томосцинтиграмм головного мозга с $^{99m}$Tc-пертехнетатом пациентки П. с диагнозом: Альвеолярная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, лептоменингеальные метастазы в головном мозге, стадия IV (T2вN0M1. IRS IVa). На томограммах в аксиальной (а) и фронтальной (б) проекциях до начала лечения определяется очагово-повышенное распределение РФЛП в проекции первичной опухоли параменингеально слева (общий носовой ход, верхнечелюстная пазуха, левая орбита и средняя черепная ямка) – красные стрелки. Признаки поражения «по контакту» оболочек головного мозга в области средней черепной ямки слева. При контрольном исследовании после 9 курсов химиотерапии, 6 курсов интратекальной химиотерапии, лучевой терапии в объеме краниоспинального облучения (СОД 36 Гр), на область первичного распространения опухоли (СОД 50,4 Гр) по протоколу CWS 2014 (группа метастатических сарком): на томограммах в аксиальной (в) и фронтальной (г) проекциях определяется незначительно повышенное распределение РФЛП в проекции первичной опухоли параменингеально слева. По сравнению с инициальным исследованием отмечается выраженная положительная динамика.
Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Results of brain tomoscintigrams with $^{99m}$Tc-pertechnetate of patient P. diagnosed with alveolar parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension, leptomeningeal metastases in the brain. Stage IV. T2вN0M1. IRS IVa. Tomograms in axial (a) and frontal (b) projections before starting treatment show focally increased distribution of radiopharmaceuticals in the projection of the primary tumor parameningeally on the left (common nasal meatus, maxillary sinus, left orbit and middle cranial fossa) – red arrows. There are signs of damage to the meninges by contact in the left middle cranial fossa. CT scans after 9 cycles of chemotherapy, 6 cycles of intrathecal chemotherapy, and craniospinal irradiation (total dose: 36 Gy) to the area of the primary tumor (total dose: 50.4 Gy) according to the CWS 2014 protocol (group of metastatic sarcomas) show a slightly increased distribution of the radiopharmaceuticals in the projection of the primary tumor parameningeally on the left in the axial (c) and frontal (d) projections. Compared with the initial study, a marked positive trend is observed.
Note: created by the authors




Рис. 2. Частота вовлечения различных анатомических областей в опухолевый процесс на момент постановки диагноза.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Frequency of tumor metastases to different anatomical sites at the time of diagnosis. Note: created by the authors

а также полость носа и носоглотка (n=7; 33 %). Прорастание в среднюю черепную ямку было выявлено у 9 (43 %) пациентов, в переднюю и заднюю черепные ямки – у 5 пациентов в каждом случае (по 24 % соответственно). Инфильтрация твердой мозговой оболочки (ТМО) наблюдалась у 12 (57 %) пациентов, инвазия в вещество головного мозга – у 18 (86 %).

Системное метастазирование выявлено у значительной части когорты: поражение регионарных лимфатических узлов диагностировано у 13 (62 %) пациентов, отдаленные метастазы в кости и костный мозг – у 6 (29 %), лептоменингеальное метастазирование – у 13 (62 %), сочетание регионарных и отдаленных метастазов – у 10 (48 %) пациентов.

Для обеспечения безопасности и своевременной коррекции терапии проводился комплексный мониторинг состояния пациентов. Оценка общего статуса осуществлялась по шкалам ECOG-ВОЗ и Карновского. Мониторинг специфической токсичности включал регулярные консультации офтальмолога и оториноларинголога. Динамика неврологического дефицита отслеживалась с помощью стандартизированных анкет. Переносимость лечения оценивалась по данным клинического осмотра и лабораторных тестов.

В исследование включались пациенты с гистологически верифицированной рабдомиосаркомой параменингеальной локализации. В зависимости от статуса ЦНС пациенты были стратифицированы на две группы для назначения интратекальной химиотерапии.

В группу профилактической ИТХТ включались пациенты, у которых по данным МРТ головного и/или спинного мозга с внутривенным контрастированием выявлялось интракраниальное распространение опухоли, но не было признаков лептоменингеального метастазирования, согласно результатам цитологического исследования ликвора, МРТ головного и/или спинного мозга, а также статической сцинтиграфии головного мозга.

В группу терапевтической ИТХТ вошли пациенты с подтвержденным лептоменингеальным метастазированием, что устанавливалось на основании обнаружения опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора и/или наличия характерного контрастного усиления мозговых оболочек по данным МРТ головного и/или спинного мозга, а также признаков поражения оболочек, выявленных при статической сцинтиграфии головного мозга.

Критериями невключения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (выраженная неврологическая, сердечно-сосудистая, печеночная, почечная или дыхательная недостаточность), а также отказ пациента (в возрасте старше 15 лет) или его законных представителей от участия.

Следует отметить, что когорта пациентов в данном исследовании была гетерогенной по времени включения и предшествующей терапии. Группа первичных больных (n=16) проспективно получала лечение согласно описанному протоколу с применением профилактической или ранней

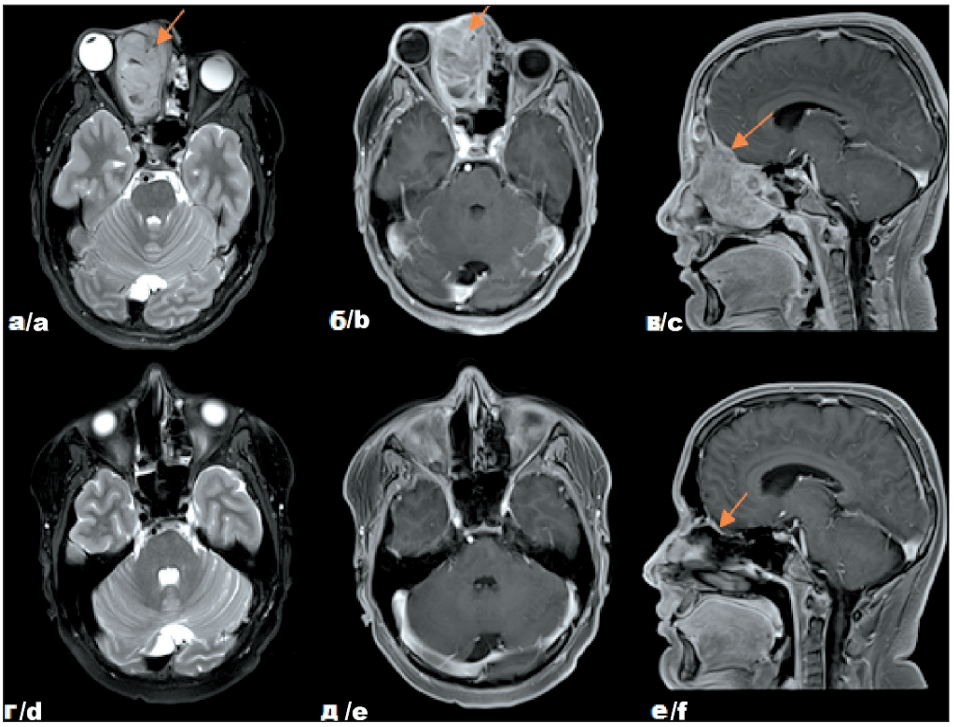



Рис. 3. Собственные результаты исследований пациента Р. с диагнозом: Альвеолярная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи справа, стадия III (T2bN1M0. IRS IIIa), до начала лечения – на томограммах в аксиальной (а) (б) и сагиттальной (в) проекциях и после комбинированного лечения – на томограммах в аксиальной (г) (д) и сагиттальной (е) проекциях. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Patient R. diagnosed with alveolar parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread, lymph node metastases on the right of the neck. Stage -III. T2bN1M0. IRS IIIa. Before starting treatment – tomograms in axial (a) (b) and sagittal (c) projections; after completing treatment – tomograms in axial (d) (e) and sagittal (f) projections. Note: created by the authors

терапевтической ИТХТ. Группа пациентов с рецидивом ЛМ (n=5) состояла из пациентов, которые получали первичное лечение без ИТХТ (в рамках стандартной терапии до 2021 г.) и были включены в анализ уже на этапе развития рецидива.

**Подгруппа А (n=8)** включала пациентов без исходного лептоменингеального метастазирования (табл. 1). Данная подгруппа была гетерогенной по своим клиническим характеристикам, но состояла исключительно из пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования. В нее вошли: 4 пациента с IIIa стадией по классификации IRS (с наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах), один пациент с альвеолярной рабдомиосаркомой и метастазами в лимфоузлах (N1), а также 3 пациента с отдаленными метастазами в легких и костях/костном мозге (IV стадия).

Все пациенты в данной подгруппе получали риск-адаптированную терапию в соответствии с их прогностической группой, согласно протоколу CWS 2014. Пациентам группы высокого риска (n=4) проведено 9 курсов химиотерапии по схеме I2VA (ифосфамид 3 000 мг/м$^2$/сут в 1–2-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса, дактиномицин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса), лучевая терапия на область первичной опухоли (СОД 50,4 Гр) и на регионарные лимфоузлы шеи (СОД 45,0 Гр). Поддерживающая терапия не проводилась. Пациент из группы очень высокого риска (рис. 3) получил 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, включающем схемы I2VA и I2VAd (ифосфамид 3 000 мг/м$^2$/сут в 1-й и 2-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса, адриамицин 40 мг/м$^2$/сут в 1–2-й дни курса), лучевая терапия аналогична группе высокого риска (СОД 50,4 Гр на первичный очаг, 45,0 Гр на лимфоузлы). После завершения интенсивной фазы лечения пациенты получали 6-месячную поддерживающую терапию. Пациентам группы первично-метастатических сарком (n=3) проведено 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, включающем три схемы: I3VA (ифосфамид 3 000 мг/м$^2$/сут в 1–3-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса, дактиномицин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса), I3VE (ифосфамид 3 000 мг/м$^2$/сут в 1–3-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса, этопозид 150 мг/м$^2$ в 1–3-й дни каждого курса лечения) и CEV (карбоплатин 500 мг/м$^2$ в 1-й день курса, эпирубицин 150 мг/м$^2$ в 1-й день курса, винкристин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день курса), лучевая терапия проводилась на первичный опухолевый очаг (СОД 50,4 Гр) и регионарные лимфоузлы (СОД 45,0 Гр). Трем пациентам с метастазами в костях дополнительно проводилось облучение метастатических очагов в СОД 41,4 Гр. Поддерживающая терапия проводилась согласно протоколу.

Таблица 1/Table 1

**Характеристика больных рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением (подгруппа А)**
**Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma with intracranial spread (subgroup A)**

| Пациент/ Patient | Пол/ Gender | Возраст лет/ Age | Гистотип/ Histological variant | Стадия по TNM/ TNM stage | Отдаленные метастазы/ Distant metastases | Объем основного очага, см$^3$/ Volume of the main lesion, cm$^3$ | Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage | ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles) | Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD) | Статус/ Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ж/F | 16,0 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | Легкие/ Lungs | 1358 | Да/ Yes | CEVAIE (9) + EtoCarbo/IE(6) | Опухоль (50,4 Гр), мтс (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), mts (50.4 Gy) | Смерть, не связанная с опухолевым процессом/ Non-cancer-related death |
| 2 | Ж/F | 7,7 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2aN0M0 | – | 35 | Нет/No | I2VA (9) | Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50,4 Gy) | Жив/ Alive |
| 3 | М/М | 3,9 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN0M0 | – | 27 | Нет/No | I2VA (9) | Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy) | Жив/ Alive |
| 4 | Ж/F | 6,3 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | Легкие, кости/ Lungs bones | 172 | Да/ Yes | CEVAIE (9) | Опухоль (50,4 Гр), л/у шеи (41,4 Гр), кости (32,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), l/n neck (41.4 Gy), bones (32.0 Gy) | Жив/ Alive |
| 5 | М | 17,9 | Альв. RMS/ alveolar RMS | T2вN1M1 | Кости, костный мозг/ Bones, bone marrow | 174 | Да/ Yes | CEVAIE (9) | Опухоль (50,4 Гр), л/у шеи (41,4 Гр) кости (32,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), neck l/n (41.4 Gy), bones (32.0 Gy) | Смерть, не связанная с опухолевым процессом/ Non-cancer-related death |
| 6 | Ж/F | 6,9 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2aN1M0 | – | 283 | Да/ Yes | EtoCarbo/ IE/IfoCarbo (6) | Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy) | Жив/ Alive |
| 7 | М/М | 13,7 | Альв. RMS/ alveolar RMS | T2вN1M0 | – | 210 | Да/ Yes | I2VA/ I2Vad (9) | Опухоль (50,4 Гр), л/у шеи (41,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), neck l/n (41.4 Gy) | Жив/ Alive |
| 8 | Ж/F | 5,7 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN0M0 | – | 207 | Да/ Yes | I2VA (9) | Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy) | Жив/ Alive |

Примечания: Эмб. RMS – эмбриональная рабдомиосаркома; Альв. RMS – альвеолярная рабдомиосаркома; мтс – метастазы; ГМ – головной мозг; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ПХТ – полихимиотерапия; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; Ad – доксорубицин; I/Ifo – ифосфамид; E/Eto – этопозид; Carbo – карбоплатин; A – актиномицин D; таблица составлена авторами.

Notes: Emb. RMS – embryonal rhabdomyosarcoma; Alv. RMS – alveolar rhabdomyosarcoma; mts – metastases; B – brain, BBB – blood-brain barrier; PCT – polychemotherapy; LN – lymph nodes; V – vincristine; Ad – doxorubicin; I/Ifo – ifosfamide; E/Eto – etoposide; Carbo – carboplatin; A – actinomycin D; created by the authors.

Пациентам данной подгруппы с целью профилактики лептоменингеального метастазирования проводилось 8 курсов интратекальной химиотерапии: индукционный этап (до лучевой терапии) – 4 курса ИТХТ в 1-й день каждого курса (метотрексат и преднизолон в возрастных дозировках) и консолидирующий этап (после лучевой терапии) – 4 курса в 1-й день каждого курса (топотекан в дозе 0,2 мг/м$^2$). Каждое интратекальное введение сопровождалось обязательным предварительным цитологическим исследованием ликвора для мониторинга статуса ЦНС. После завершения интенсивной фазы лечения пациенты получали поддерживающую терапию в течение 6 мес, состоящую из перорального приема винорельбина (25 мг/м$^2$ в 1, 8, 15-й дни) и ежедневного приема циклофосфамида (25 мг/м$^2$).

Единственным зарегистрированным нежелательным явлением, связанным с процедурой интратекального введения препаратов, был легкий постпункционный синдром у 1 (12 %) пациента, который был успешно купирован ненаркотическими анальгетиками.

У одного пациента после завершения терапии был диагностирован метастатический рецидив с поражением костей и костного мозга. Проведение двух курсов противорецидивной химиотерапии оказалось неэффективным, и пациент скончался. По данным контрольной МРТ головного и спинного мозга признаков лептоменингеального поражения не выявлено. Также отмечен один летальный исход вследствие интеркуррентного заболевания, наступивший через 9 мес после завершения терапии; при этом на момент смерти у пациента сохранялась стойкая полная ремиссия основного заболевания.

**Подгруппу B (n=8)** составили пациенты с инициальным лептоменингеальным метастазированием (табл. 2), выявленным при первичной диагностике.

Диагностика лептоменингеального метастазирования (ЛМ) основывалась на комплексном подходе. Прямое подтверждение диссеминации было получено у 2 (25 %) из 8 пациентов на основании цитологического исследования ликвора. В качестве дополнительного метода, кроме МРТ основания черепа, головного и спинного мозга с контрастным усилением, использовалась статическая сцинтиграфия оболочек головного мозга с $^{99m}$Tc-пертехнетатом, которая выявила нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера как косвенный признак поражения ЦНС у 6 (75 %) из 8 пациентов.

Пациенты данной подгруппы получали интенсивную комбинированную терапию, включающую системную, интратекальную, лучевую и поддерживающую терапию (рис. 4). Проведено 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, включающем три схемы: I3VA, CEV и I3VE. Интратекальная химиотерапия проводилась по терапевтической схеме и включала введение препаратов метотрексат, преднизолон в возрастных дозировках в 1-й и 8-й дни каждого курса. После лучевой терапии пациенты переводились на консолидирующую интратекальную химиотерапию – 4 курса с интратекальным введением топотекана (0,2 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса). Каждое интратекальное введение сопровождалось цитологическим исследованием ликвора для мониторинга ответа. Лучевая терапия включала облучение нескольких зон: первичный опухолевый очаг (СОД 50,4 Гр), краниоспинальная область (СОД 36,0 Гр) – для контроля лептоменингеального метастазирования, регионарные лимфоузлы шеи (СОД 45,0 Гр) – у 5 (63 %) пациентов, на метастатически пораженные кости (СОД 41,4Гр) – у 1 (12 %) пациента. После завершения интенсивной фазы проводилась 12-месячная поддерживающая терапия.

Один (5 %) пациент был исключен из исследования в связи с отказом от дальнейшего лечения и наблюдения. Два (25 %) летальных исхода были обусловлены не прогрессированием опухоли, а инфекционными осложнениями интенсивной химиотерапии (молниеносный сепсис, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* на фоне длительной аплазии кроветворения) у пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и лептоменингеальным метастазированием, отдаленными метастазами в костях. При этом непосредственно интратекальная терапия переносилась хорошо.

Профиль токсичности был благоприятным. Единственным зарегистрированным нежелательным явлением стал постпункционный синдром I степени по шкале CTCAE у 1 (12 %) пациента. Клинически он проявлялся головной болью и был полностью купирован приемом ненаркотических анальгетиков.

**Подгруппу C (n=5)** составили пациенты, у которых лептоменингеальное метастазирование развилось во время рецидива заболевания (табл. 3). Лечение в данной подгруппе носило персонализированный характер и основывалось на применении различных противорецидивных протоколов, которые, однако, имели общие принципы: интенсивную системную и интратекальную химиотерапию. Один пациент получил 4 цикла многокомпонентной химиотерапии на основе карбоплатина в дозе 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла и этопозида – 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла; ифосфамида в дозе 2000 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла и этопозида – 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла; карбоплатина в дозе 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла и ифосфамида в дозе 2000 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла. Двое пациентов получили 4 курса по схеме, включающей винкристин в дозе 1 мг/м$^2$ в 1, 8 и 15-й день курса, иринотекан в дозе 50 мг/м$^2$ в 1–5-й дни курса, темозоломид 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 5-й день

Таблица 2/Table 2

**Характеристика больных рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением с инициальным ЛМ (подгруппа В)**
**Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma with intracranial spread and initial LM (subgroup B)**

| Пациент/ Patient | Пол/ Gender | Возраст лет/ Age | Гистотип/ Histological variant | Стадия по TNM/ TNM stage | Отдаленные метастазы/ Distant metastases | Объем основного очага, см$^3$/ Volume of the main lesion, cm$^3$ | Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage | Поражение ликвора/ CSF damage | ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles) | Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD) | Статус/ Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M/M | 3,0 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2aN0M1 | ЛМ/ LM | 22 | Нет/No | Да/ Yes | CEVAIE (9) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Гр) | Жив/ Alive |
| 2 | Ж/F | 9,0 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN0M1 | ЛМ/ LM | 162 | Да/ Yes | Нет/No | CEVAIE (9) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Гр) | Смерть от причин, не связанных с опухолью/ Non-cancer-related death |
| 3 | Ж/F | 5 | alveolar RMS | T2вN0M1 | ЛМ, легкие/ LM, lungs | 145 | Да/ Yes | Нет/No | CEVAIE (9) + EtoCarbo/ IE(6) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Гр) | Жив/ Alive |
| 4 | Ж/F | 3,0 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | ЛМ, слюнная железа/ LM, salivary gland | 145 | Нет/No | Нет/No | CEVAIE (9) + EtoCarbo /IE(6) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр), слюнная железа (41,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy), salivary gland (41.4 Gy) | Жив/ Alive |
| 5 | M/M | 17,7 | Альв. RMS/ alveolar RMS | T2вN1M1 | ЛМ, легкие/ LM, lungs | 79 | Нет/No | Да/ Yes | CEVAIE (6) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Гр) | Смерть от причин, не связанных с опухолью/ Non-cancer-related death |
| 6 | M/M | 4,4 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | ЛМ, легкие/ LM, lungs | 557 | Нет/No | Нет/No | CEVAIE (4) | – | Выбыл из-под наблюдения/ The patient was lost to follow-up |
| 7 | M/M | 3,2 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | ЛМ, кости/ LM, bones | 354 | Да/ Yes | Нет/No | CEVAIE (9) + EtoCarbo/ IE(6) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр), кости (41,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Гр), bones (41,4 Gy) | Жив/ Alive |

Окончание таблицы 2/End of Table 2

| Пациент/ Patient | Пол/ Gender | Возраст лет/ Age | Гистотип/ Histological variant | Стадия по TNM/ TNM stage | Отдаленные метастазы/ Distant metastases | Объем основного очага, см$^3$/ Volume of the main lesion, cm$^3$ | Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage | Поражение ликвора/ CSF damage | ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles) | Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD) | Статус/ Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | M/M | 6,2 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | ЛМ/ LM | 304 | Нет/No | Нет/No | CEVAIE (9) | Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Гр) | Жив/ Alive |

Примечания: Эмб. RMS – эмбриональная рабдомиосаркома; Альв. RMS – альвеолярная рабдомиосаркома; ГМ – головной мозг; КСО – краниоспинальное облучение; ПХТ – полихимиотерапия; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; Ad – доксорубицин; I/Ifo – ифосфамид; E/Eto – этопозид; Carbo – карбоплатин; A – актиномицин D; таблица составлена авторами.

Notes: Emb. RMS – embryonal rhabdomyosarcoma; Alv. RMS – alveolar rhabdomyosarcoma; BM – brain; CSI – craniospinal irradiation; PCT – polychemotherapy; LN – lymph nodes; V – vincristine; Ad – doxorubicin; I/Ifo – ifosfamide; E/Eto – etoposide; Carbo – carboplatin; A – actinomycin D; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Характеристика больных рабдомиосаркомой с лептоменингиальным рецидивом (подгруппа С)**

**Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma with leptomeningeal relapse (subgroup C)**

| Пациент/ Patient | Пол/ Gender | Возраст, лет/ Age | Гистотип/ Histological variant | Стадия по TNM/ TNM stage | Отдаленные метастазы/ Distant metastases | Объем основного очага, см$^3$/ Volume of the main lesion, cm$^3$ | Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage | Поражение ликвора/ CSF damage | ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles) | Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD) | Статус/ Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M/M | 2,5 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2aN0M0 | – | 21 | Нет/No | Нет/No | VirTem (4) | – | Умер/ Dead |
| 2 | M/M | 18,0 | Альв. RMS/ alveolar RMS | T2aN1M0 | – | 64 | Да/ Yes | Да/ Yes | ACCTTIVE (9) | КСО (36,0 Гр)/ CSI (36.0 Gy) | Жив/ Alive |
| 3 | Ж/F | 15,2 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN0M0 | – | 17,7 | Да/ Yes | Да/ Yes | VIrTem (6) | КСО (36,0 Гр)/ CSI (36.0 Gy) | Умер/ Dead |
| 4 | Ж/F | 6,0 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | Слюнная железа/ Salivary gland | 82,5 | Да/ Yes | Нет/No | CEVAIE (7) | КСО (36,0 Гр)/ CSI (36.0 Gy) | Умер/ Dead |
| 5 | M/M | 4 | Эмб. RMS/ embryonal RMS | T2вN1M1 | Легкие/ Lungs | 94,2 | Да/ Yes | Нет/No | CisDoxo (4) | – | Умер/ Dead |

Примечания: Эмб. RMS – эмбриональная рабдомиосаркома; Альв. RMS – альвеолярная рабдомиосаркома; ГМ – головной мозг; КСО – краниоспинальное облучение; ПХТ – полихимиотерапия; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; Cis – цисплатин; Doxo – доксорубицин; Ir – иринотекан; Tem – темодал; таблица составлена авторами.

Notes: Emb. RMS – embryonal rhabdomyosarcoma; Alv. RMS – alveolar rhabdomyosarcoma; BM – brain; CSI – craniospinal irradiation; PCT – polychemotherapy; LN – lymph nodes; V – vincristine; Cis – cisplatin; Doxo – doxorubicin; Ir – irinotecan; Tem – temodal; created by the authors.

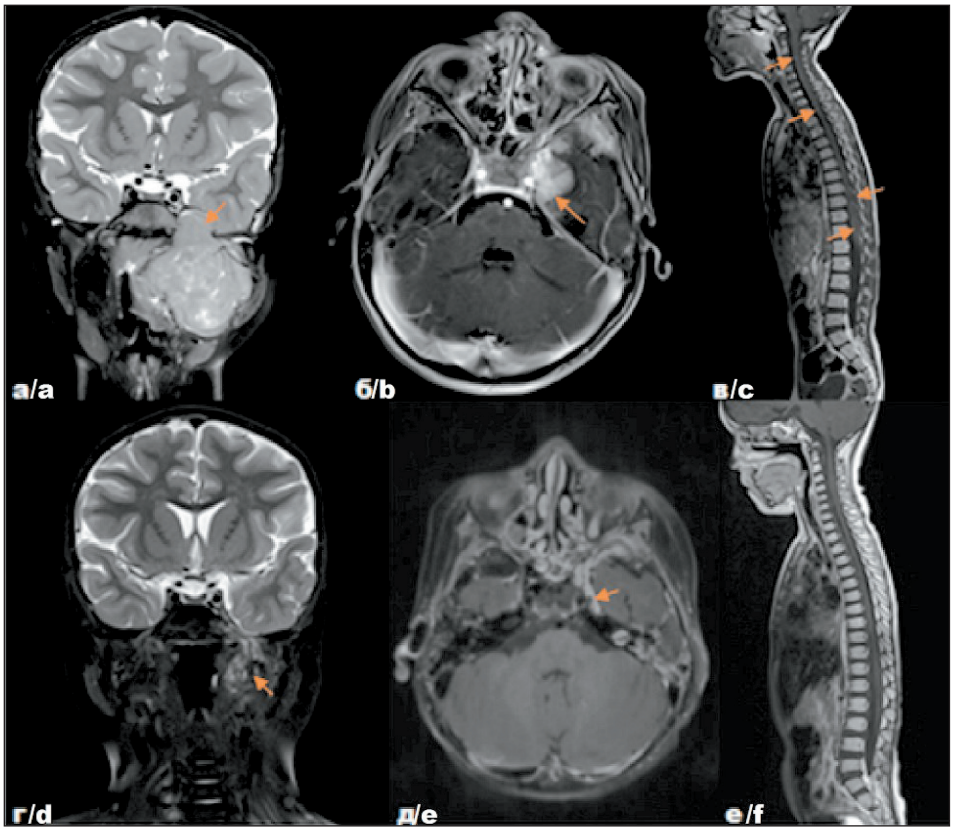



Рис. 4. Собственные результаты исследований пациентки П. с диагнозом: Эмбриональная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастатическое поражение лимфатических узлов, лептоменингеальные метастазы в спинном мозге, стадия IV (T2вN1M1. IRS IVa) до лечения – на томограммах во фронтальной (а), аксиальной (б) и сагиттальной (в) проекциях и после комбинированного лечения – на томограммах во фронтальной (г), аксиальной (д) и сагиттальной (е) проекциях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Patient P. diagnosed with embryonal parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread, lymph node metastases, leptomeningeal metastases of the spine. Stage IV. T2вN1M1. IRS IVa. Before starting treatment – tomograms in frontal (a), axial (b) and sagittal (c) projections; after completing treatment – tomograms in frontal (d), axial (e) and sagittal (f) projections. Note: created by the authors

цикла. Один пациент получил 4 курса комбинации на основе цисплатина в дозе 100 мг/м$^2$ в 1-й день цикла, доксорубицина в дозе 20 мг/м$^2$ во 2-й и 3-й дни цикла. Один пациент получил наиболее интенсивное лечение, состоявшее из 9 курсов по альтернирующей схеме ACCTTIVE (винкристин 1,5 мг/м$^2$ в 1-й день курса, циклофосфамид 1 200 мг/м$^2$ в 1-й день курса, доксорубицин 20 мг/м$^2$ – с 1-го по 3-й день курса/топотекан 1 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день курса; карбоплатин 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4 день цикла/карбоплатин 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла; этопозид 150 мг/м$^2$ – с 1-го по 4-й день цикла), далее после интенсивной фазы получал 8 курсов пероральной поддерживающей терапии (трофосфамид, идарубицин, этопозид). Интратекальную химиотерапию в терапевтическом режиме получали все пациенты, интенсивность варьировалась от 4 до 8 курсов, включая индукционный (метотрексат/преднизолон в возрастных дозировках в 1-й и 8-й дни каждого курса) и консолидирующий (топотекан из расчета 0,2 мг/м$^2$ в 1-й день каждого курса химиотерапии) этапы. Лучевая терапия проведена 3 (60 %) пациентам на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр.

У 4 (80 %) пациентов отмечалась первичная рефрактерность к лечению, терапия закончилась летальным исходом от прогрессирования основного заболевания. У одного из них на фоне терапии зафиксировано дальнейшее прогрессирование в виде появления метастаза в гипофизе, у другого – усиление пиарахноидального контрастирования по данным МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 5). У одного пациента, достигшего временного ответа, развился повторный лептоменингеальный рецидив всего через 4 мес после окончания терапии. У еще одного пациента зафиксирован диссоциированный ответ на терапию – на фоне четвертого курса противорецидивного лечения, несмотря на достижение полного ответа со стороны лептоменингеальных метастазов, было отмечено прогрессирование в виде продолженного роста интракраниального солидного компонента опухоли. Данный случай повторного прогрессирования привел к летальному исходу через 2 мес.

**Обсуждение**

Полученная нами частота ЛМ в дебюте заболевания (38 %) значительно превышает данные, пред-

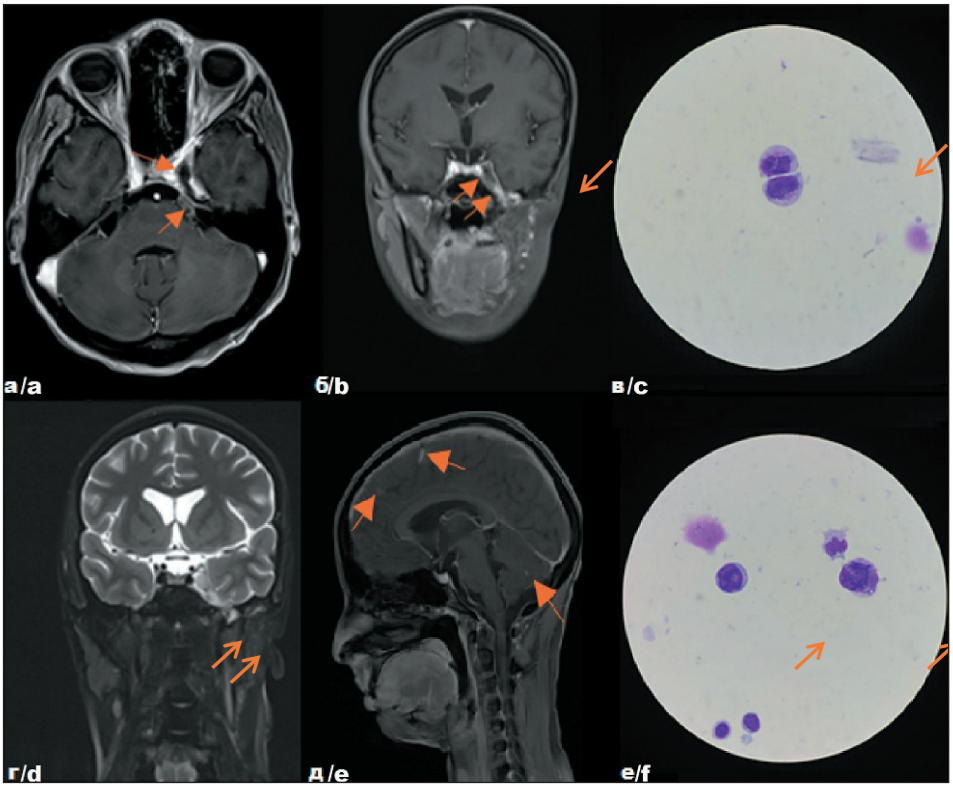



Рис. 5. Собственные результаты исследований пациентки Т. с диагнозом: Эмбриональная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, стадия T2bN0M0 IRSIII. Рецидив I, до начала противорецидивного лечения – на томограммах в аксиальной (а), фронтальной (б) проекциях и после комбинированного лечения – на томограммах во фронтальной (г) и сагиттальной (д) проекциях, цитологическая картина (в) (е) спинномозговой жидкости.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Patient T. diagnosed with embryonal parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread. Stage – T2bN0M0 IRSIII. Relapse I. Before starting anti-relapse treatment – tomograms in axial (a), frontal (b) projections; after treatment –tomograms in frontal (d) and sagittal (e) projections, cytological picture (c) (f) of cerebrospinal fluid. Note: created by the authors

ставленные в большинстве исследований, где этот показатель, как правило, не превышает 10–15 % [23]. Мы связываем это, в первую очередь, с учетом критериев отбора пациентов для нашего исследования. В отличие от работ, анализирующих общую популяцию с параменингеальной рабдомиосаркомой, наша когорта состояла исключительно из пациентов группы наиболее высокого риска, с уже доказанным интракраниальным распространением опухоли и/или лептоменингеальным метастазированием. Именно интракраниальное распространение является ключевым предиктором диссеминации по оболочкам головного мозга. Таким образом, наши данные отражают истинную частоту ЛМ в этой, наиболее прогностически неблагоприятной, подгруппе пациентов.

Наше исследование убедительно доказывает, что ключевым фактором, определяющим исход у детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и лептоменингеальным метастазированием, является своевременность и адекватность интратекальной химиотерапии в составе комплексной терапии. Основываясь на этом, мы предлагаем четкую стратификацию пациентов для назначения двух типов интратекального лечения: профилактическая интратекальная химиотерапия (пИТХТ) показана пациентам с высоким риском диссеминации, а именно, при наличии интракраниального распространения опухоли, доказанного МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием, но при отсутствии опухолевых клеток в ликворе; терапевтическая интратекальная химиотерапия (тИТХТ) показана при уже состоявшемся поражении ЦНС, верифицированном цитологически (опухолевые клетки в ликворе) и/или радиологически (признаки ЛМ на МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием или сцинтиграфии головного мозга с $^{99m}$Tc-пертехнетатом).

Эффективность такого подхода подтверждается результатами выживаемости (рис. 6). Проведение профилактической интратекальной химиотерапии ассоциировано с высокими показателями 2-летней общей выживаемости, достигающими 87 % при медиане наблюдения 31,6 мес. Аналогично, применение интратекальной химиотерапии в качестве терапии I линии также демонстрирует благоприятные результаты: 2-летняя общая выживаемость – 85 % при медиане наблюдения 23,5 мес. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности обоих подходов в лечении данной категории пациентов. Подгруппа с развитием

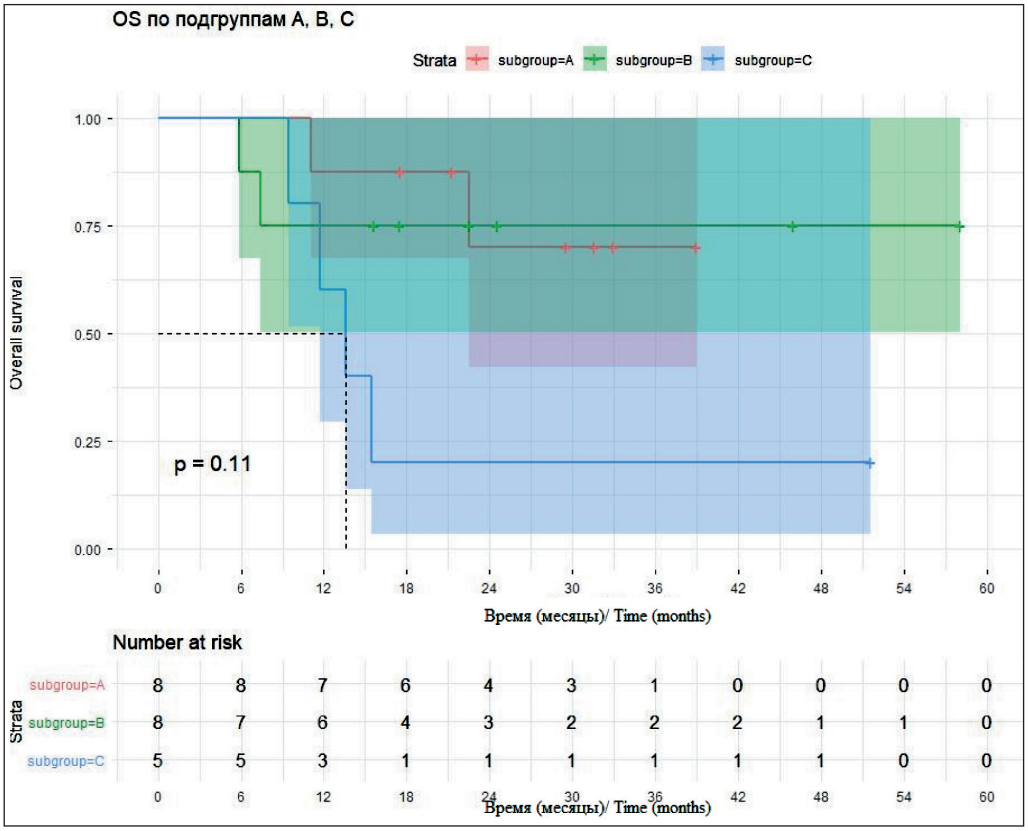



Рис. 6. Показатели общей 2-летней выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием в зависимости от статуса ЦНС. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Overall 2-year survival rates in patients with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis depending on the status of the central nervous system. Note: created by the authors

лептоменигиального рецидива характеризовалась значимо худшими показателями выживаемости (из 5 пациентов в этой группе зарегистрировано 4 летальных исхода), 2-летняя ОВ – 20 % ($p<0,05$). Медиана наблюдения составила 51,5 мес. Только один пациент остался жив к моменту завершения наблюдения.

Логранговый тест выявил значимые различия в специфичной выживаемости между подгруппами ($\chi^2=7,3$; df=2; $p=0,03$). Основной вклад в различия вносит подгруппа С, демонстрирующая худшие исходы. При анализе общей выживаемости значимых различий между подгруппами не выявлено ($p=0,1$).

Увеличенная медиана наблюдения (29,6 мес) повышает достоверность оценок выживаемости на сроках до 24 мес. Выявлено значимое различие в специфичной для рака выживаемости между подгруппами. Подгруппа С характеризуется агрессивным течением заболевания: 4 из 5 пациентов умерли от прогрессирования в течение 18 мес, а 18-месячная CSS составила лишь 20 %. Подгруппы А и В демонстрируют высокие и сопоставимые показатели долгосрочной выживаемости (CSS на уровне 85–88 % к 24 мес), что свидетельствует об эффективности примененной терапевтической стратегии для данных категорий пациентов. Наличие случаев смерти от других причин (9,5 % когорты) объясняет расхождение между показателями OS и CSS, подчеркивая важность анализа обеих конечных точек.

Резкий контраст в исходах между группой раннего/профилактического лечения и группой рецидива ЛМ является ключевым результатом нашей работы. Плохой прогноз у пациентов с рецидивом, к сожалению, соответствует мировым данным и подтверждает фатальный характер уже развившегося, массивного лептоменингеального канцероматоза. Однако именно этот факт доказывает правильность нашей стратегии предотвращения. Полученные данные могут указывать на различия в эффективности терапевтических подходов, однако для подтверждения этих выводов требуется большее количество наблюдений.

Ключевой вопрос, который возникает при анализе наших положительных результатов, – почему они столь разительно отличаются от данных исторических исследований 1980–1990-х гг. [7], в которых интратекальная терапия не показала своей эффективности. Мы полагаем, что ответ кроется в кардинальной эволюции всего комплекса лечебно-диагностических подходов за последние десятилетия. Во-первых, изменились возможности диагностики и, как следствие, точность стратифика-

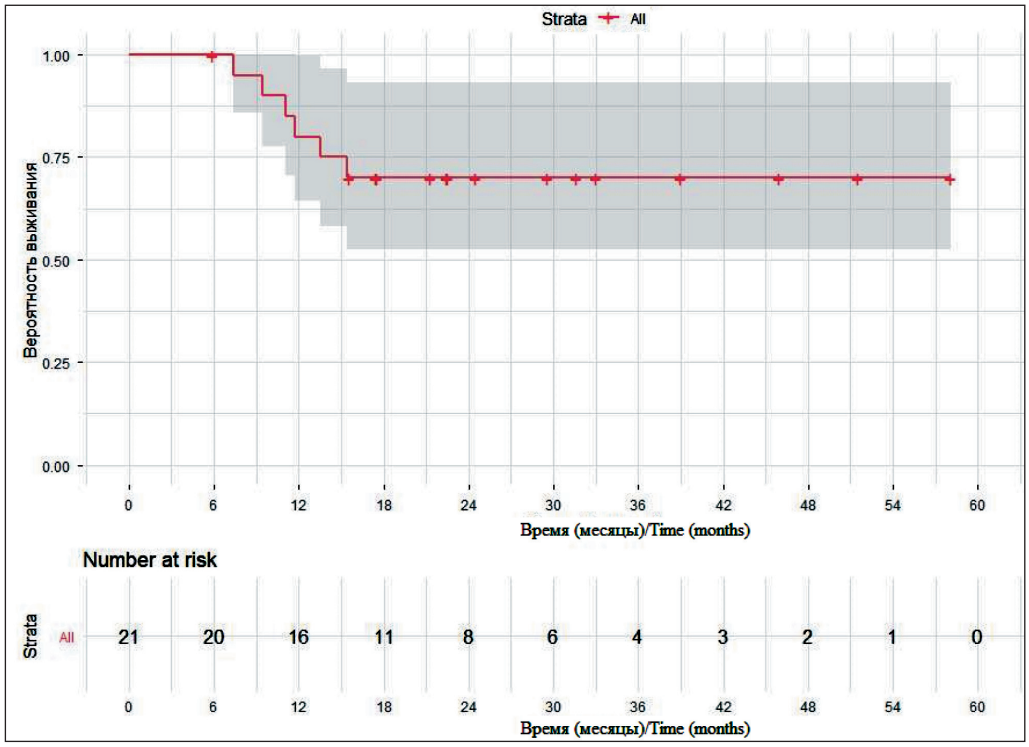



Рис. 7. Показатели общей 2-летней выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Overall 2-year survival rates in patients with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension and/or leptomeningeal metastasis. Note: created by the authors

ции. В эпоху КТ было сложно достоверно оценить минимальное интракраниальное распространение. Современная МРТ-диагностика позволяет нам с высокой точностью выделять именно ту когорту пациентов, которая имеет максимальный риск развития ЛМ, и применять превентивные меры с учетом факторов риска. Во-вторых, интенсивность и эффективность системной химиотерапии несравнимо возросли. Современные многокомпонентные протоколы обеспечивают лучший системный контроль над заболеванием, что может быть критически важным для успеха локальной интратекальной терапии. Наконец, в-третьих, современные технологии лучевой терапии обеспечивают превосходный локальный контроль над опухолью у основания черепа, тем самым устраняя источник дальнейшей диссеминации. Кроме того, при включении в протокол краниоспинального облучения достигается надежный контроль над всеми отделами центральной нервной системы.

Одной из главных клинических проблем при лечении параменингеальной рабдомиосаркомы у детей является тяжелый лучевой мукозит, неизбежно развивающийся на фоне химиолучевой терапии [24]. На этом фоне было критически важно оценить, не вносит ли интенсивная интратекальная химиотерапия дополнительный, неприемлемый вклад в общую токсичность. В нашей когорте первичных больных частота летальных исходов, не связанных с прогрессированием, составила 18,8 % (3 из 16), важно подчеркнуть, что ни один из этих случаев не был напрямую связан с нейротоксичностью или осложнениями интратекальной терапии. Мы связываем этот факт с высокой интенсивностью всего комплекса лечения, требуемого для пациентов с IV стадией заболевания, которые получали агрессивную многокомпонентную системную химиотерапию и лучевую терапию на большие объемы, что неизбежно приводит к глубокой и длительной миелосупрессии и высокому риску жизнеугрожающих инфекций. Таким образом, высокая токсическая смертность является отражением общей тяжести этой уникальной когорты пациентов, а не специфическим осложнением ИТХТ.

Наше исследование показало, что предложенный протокол интратекальной терапии обладает благоприятным профилем безопасности. Единственным зарегистрированным нежелательным явлением, непосредственно связанным с процедурой, был постпункционный синдром (головная боль I степени тяжести) у 2 (9 %) пациентов, который полностью купирован приемом ненаркотических анальгетиков. Тяжелой или необратимой нейротоксичности не зафиксировано.

Таким образом, мы считаем, что успех нашего подхода заключается не просто в факте применения интратекальной терапии, а в ее интеграции в современную, высокоинтенсивную мультимодальную терапевтическую парадигму, нацеленную на точно отобранную группу пациентов. Общая 2-летняя выживаемость данной группы пациентов составила 65 % (рис. 7).

**Заключение**

Полученные данные убедительно демонстрируют, что включение интенсивной интратекальной химиотерапии в протоколы лечения кардинально меняет прогноз для детей с параменингеальной рабдомиосаркомой и поражением ЦНС. Достижение общей 2-летней выживаемости на уровне 65 % в этой, исторически считавшейся инкурабельной, группе пациентов является значительным клиническим прорывом. Ключевым фактором успеха является способность ИТХТ обеспечивать эффективную санацию ЦНС, что было достигнуто у подавляющего большинства наших пациентов. Прямое введение цитостатиков в ликворную систему головного и спинного мозга позволяет преодолеть гематоэнцефалический барьер и добиться эрадикации опухолевых клеток в центральной нервной системе – там, где системная терапия зачастую бессильна. Несмотря на ограничения, присущие одноцентровому исследованию редкой патологии, наше исследование доказывает, что данный подход позволяет достичь удовлетворительных показателей долгосрочной выживаемости и должен рассматриваться как важный компонент стандартной терапии для этой прогностически крайне неблагоприятной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Pentheroudakis G., Pavlidis N.* Management of leptomeningeal malignancy. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6(7): 1115–25. doi: 10.1517/14656566.6.7.1115.

2. *Thakkar J.P., Kumthekar P., Dixit K.S., Stupp R., Lukas R.V.* Leptomeningeal metastasis from solid tumors. J Neurol Sci. 2020; 411: 116706. doi: 10.1016/j.jns.2020.116706.

3. *Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Меркулов О.А., Варфоломеева С.Р.* Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022; 9(4): 27–36. [*Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V., Krylov A.S., Kashanina A.L., Merkulov O.A., Varfolomeeva S.R.* Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022; 9(4): 27–36. (in Russian)]. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-27-36. EDN: BVAVXX.

4. *Postovsky S., Ash S., Ramu I.N., Yaniv I., Zaizov R., Futerman B., Elhasid R., Ben Barak A., Hali A., Ben Arush M.W.* Central nervous system involvement in children with sarcoma. Oncology. 2003; 65(2): 118–24. doi: 10.1159/000072336.

5. *Wang N., Bertalan M.S., Brastianos P.K.* Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management. Cancer. 2018; 124(1): 21–35. doi: 10.1002/cncr.30911.

6. *Pruitt A.A.* CNS infections in patients with cancer. Continuum (Minneap Minn). 2012; 18(2): 384–405. doi: 10.1212/01.CON.0000413665.80915.c4.

7. *Raney R.B., Meza J., Anderson J.R., Fryer C.J., Donaldson S.S., Breneman J.C., Fitzgerald T.J., Gehan E.A., Michalski J.M., Ortega J.A., Qualman S.J., Sandler E., Wharam M.D., Wiener E.S., Maurer H.M., Crist W.M.* Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through-IV, 1978–1997. Med Pediatr Oncol. 2002; 38(1): 22–32. doi: 10.1002/mpo.1259.

8. *Raney R.B.Jr., Tefft M., Newton W.A., Ragab A.H., Lawrence W.Jr., Gehan E.A., Maurer H.M.* Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital parameningeal sites. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer. 1987; 59(1): 147–55. doi: 10.1002/1097-0142(19870101)59:1<147::aid-cncr2820590129>3.0.co;2-8.

9. *Pellerino A., Bertero L., Rudà R., Soffietti R.* Neoplastic meningitis in solid tumors: from diagnosis to personalized treatments. Ther Adv Neurol Disord. 2018; 11: 1756286418759618. doi: 10.1177/1756286418759618.

10. *Wang X., Yao C., Quan L., Zhou J.* A review on intrathecal administration of medications for leptomeningeal metastases in solid tumors. Front Pharmacol. 2025; 16: 1472945. doi: 10.3389/fphar.2025.1472945.

11. *Pan Z., Yang G., He H., Zhao G., Yuan T., Li Y., Shi W., Gao P., Dong L., Li Y.* Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: a prospective and single-arm study. Int J Cancer. 2016; 139(8): 1864–72. doi: 10.1002/ijc.30214.

12. *Fulton D.S., Levin V.A., Gutin P.H., Edwards M.S., Seager M.L., Stewart J., Wilson C.B.* Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 1982; 8(3): 285–91. doi: 10.1007/BF00254052.

13. *Cho K.M., Kim Y.J., Kim S.H., Kim J.W., Lee J.O., Han J.H., Lee K.W., Kim J.H., Kim C.Y., Bang S.M., Kim I.A., Kim J.S., Lee J.S.* Salvage treatment with intracerebrospinal fluid thiotepa in patients with leptomeningeal metastasis after failure of methotrexate-based treatment. Anticancer Res. 2015; 35(10): 5631–38.

14. *Le Rhun E., Wallet J., Mailliez A., Le Deley M.C., Rodrigues I., Boulanger T., Lorgis V., Barrière J., Robin Y.M., Weller M., Bonneterre J.* Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer. Neuro Oncol. 2020; 22(4): 524–38. doi: 10.1093/neuonc/noz201.

15. *Blaney S.M., Heideman R., Berg S., Adamson P., Gillespie A., Geyer J.R., Packer R., Matthay K., Jaeckle K., Cole D., Kuttesch N., Poplack D.G., Balis F.M.* Phase I clinical trial of intrathecal topotecan in patients with neoplastic meningitis. J Clin Oncol. 2003; 21(1): 143–47. doi: 10.1200/JCO.2003.04.053.

16. *Pajtler K.W., Tippelt S., Siegler N., Reichling S., Zimmermann M., Mikasch R., Bode U., Gnekow A., Pietsch T., Benesch M., Rutkowski S., Fleischhack G.* Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors. J Neurooncol. 2016; 128(3): 463–71. doi: 10.1007/s11060-016-2133-x.

17. *Kwon B.S., Cho Y.H., Yoon S.K., Lee D.H., Kim S.W., Kwon D.H., Lee J.C., Choi C.M.* Impact of clinicopathologic features on leptomeningeal metastasis from lung adenocarcinoma and treatment efficacy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Thorac Cancer. 2020; 11(2): 436–42. doi: 10.1111/1759-7714.13296.

18. *Kumthekar P.U., Avram M.J., Lassman A.B., Lin N.U., Lee E., Grimm S.A., Schwartz M., Sonabend A.M., Stupp R., Chen F., D'Andrea K., Jin L., Zhang H., Zhang J., Dittmar M., Getch T., McCarthy K., Gradishar W., Khan S.A., Mulcahy M., Borson S., Savone M., Cristofanilli M.* A phase I/II study of intrathecal trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2-positive) cancer with leptomeningeal metastases: safety, efficacy, and cerebrospinal fluid pharmacokinetics. Neuro Oncol. 2023; 25(3): 557–65. doi: 10.1093/neuonc/noac195.

19. *Glitza Oliva I.C., Ferguson S.D., Bassett R. Jr., Foster A.P., John I., Hennegan T.D., Rohlfs M., Richard J., Iqbal M., Dett T., Lacey C., Jackson N., Rodgers T., Phillips S., Duncan S., Haydu L., Lin R., Amaria R.N., Wong M.K., Diab A., Yee C., Patel S.P., McQuade J.L., Fischer G.M., McCutcheon I.E., O'Brien B.J., Tummala S., Debnam M., Guha-Thakurta N., Wargo J.A., Carapeto F.C.L., Hudgens C.W., Huse J.T., Tetzlaff M.T., Burton E.M., Tawbi H.A., Davies M.A.* Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase 1 trial interim results. Nat Med. 2023; 29(4): 898–905. doi: 10.1038/s41591-022-02170-x.

20. *Holdaway M., Ablyazova F., Huda S., D'Amico R.S., Wong T., Shani D., Ben-Shalom N., Boockvar J.A.* First in-human intrathecal delivery of bevacizumab for leptomeningeal spread from recurrent glioblastoma: rationale for a dose escalation trial. J Neurooncol. 2023; 164(1): 231–37. doi: 10.1007/s11060-023-04412-5.

21. *Ju Y., Wang J., Sun S., Jiao S.* Nimotuzumab treatment and outcome analysis in patients with leptomeningeal metastasis from nonsmall cell lung cancer. J Cancer Res Ther. 2016; 12(s): 181–85. doi: 10.4103/0973-1482.200596.

22. *Carausu M., Carton M., Darlix A., Pasquier D., Leheurteur M., Debled M., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F., Verret B., Campone M., Augereau P., Ferrero J.M., Levy C., Fumet J.D., Lefeuvre-Plesse C., Petit T., Uwer L., Jouannaud C., Larrouquere L., Chevrot M., Courtinard C., Cabel L.* Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database. ESMO Open. 2021; 6(3): 100150. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100150.

23. *Казакова Л.Л., Жуков Н.В.* Диссеминированное поражение мозговых оболочек при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18(4): 90–98. [*Kazakova L.L., Zhukov N.V.* Disseminirovannoe porazhenie mozgovyh obolochek pri rabdomiosarkome parameningeal'noj lokalizacii. Pediatric hematology/oncology and immunopathology. 2019; 18(4): 90–98. (in Russian)]. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-90-98. EDN: ARAVCS.

24. *Родина А.Д., Горбунова Т.В., Меркулов О.А., Иванова Н.В., Поляков В.Г.* Клинические наблюдения изменений микробиома полости носа у детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации во время химиолучевой терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(1): 144–53. [*Rodina A.D., Gorbunova T.V., Merkulov O.A., Ivanova N.V., Polyakov V.G.* Clinical observations of changes in the nasal cavity microbiome in children with malignant tumors of parameningeal localization during chemoradiotherapy. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2021; 100(1): 144–53. (in Russian)]. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-144-153. EDN: CWAAZK.

Поступила/Received 28.10.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 14.01.2026
Принята к публикации/Accepted 06.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Родина Анастасия Дмитриевна,** научный сотрудник, детский онколог онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5915-0784. ORCID: 0000-0001-8356-0625.

**Поляков Владимир Георгиевич,** доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; профессор кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; профессор кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8606-3120. ORCID: 0000-0002-8096-0874.

**Крылов Александр Сергеевич,** кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4254-3930. ORCID: 0000-0002-8476-7879.

**Кашанина Александра Леонидовна,** рентгенолог рентгенодиагностического отделения, НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия).

**Горбунова Татьяна Викторовна,** кандидат медицинских наук, главный врач НИИ ДОиГ, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; старший научный сотрудник онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи), НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; ассистент кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; сотрудник кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9740-3687. ORCID: 0000-0001-5805-726X.

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна,** доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; профессор кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5177-1073. ORCID: 0000-0001-6131-1783.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Родина Анастасия Дмитриевна:** разработка концепции и дизайна научной работы, сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, написание статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных.

**Поляков Владимир Георгиевич:** разработка концепции и дизайна научной работы, общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, научное редактирование.

**Крылов Александр Сергеевич:** работа с графическим материалом, подготовка иллюстративного материала.

**Кашанина Александра Леонидовна:** работа с графическим материалом, подготовка иллюстративного материала.

**Горбунова Татьяна Викторовна:** общее руководство проектом, научное редактирование.

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна:** разработка концепции и дизайна научной работы, общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, научное редактирование.

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

***Финансирование***

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Соответствие принципам этики***

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24), протокол № 12 от 23.12.21.*

***Информированное согласие***

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia D. Rodina,** MD, Researcher, Pediatric Oncologist, Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8356-0625.

**Vladimir G. Polyakov,** MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Director, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of ENT Diseases of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8096-0874.

**Alexander S. Krylov,** MD, PhD, Head of the Radionuclide Diagnostics Department No. 1, Radionuclide Diagnostics and Therapy Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8476-7879.

**Alexandra L. Kashanina,** MD, Radiologist, Department of X-ray Diagnostic, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

**Tatyana V. Gorbunova,** MD, PhD, Chief Physician, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of ENT Diseases, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5805-726X.

**Svetlana R. Varfolomeeva,** MD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6131-1783.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Anastasia D. Rodina:** development of the concept and design of scientific work, collection of research material, collection and processing of data, selection and analysis of literary sources, writing of the manuscript, processing of research results, statistical data processing.
**Vladimir G. Polyakov:** development of the concept and design of scientific work, general project management, development of the concept of scientific work, scientific editing.
**Alexander S. Krylov:** work with graphic material, preparation of illustrative material.
**Alexandra L. Kashanina:** work with graphic material, preparation of illustrative material.
**Tatyana V. Gorbunova:** general project management, scientific editing.
**Svetlana R. Varfolomeeva:** development of the concept and design of scientific work, general project management, development of the concept of scientific work, scientific editing.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***

*This study required no funding.*

***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

***Compliance with Ethical Standards***

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia), protocol No. 12 dated December 23, 2021.*

***Voluntary informed consent***

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-46-53
УДК: 618.19-006.6:575.113

CC BY 4.0

Для цитирования: *Молоков А.Ю., Гервас П.А., Коллантай О.В., Дударь Г.Е., Ванг Л., Хуан Ч., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Изучение функциональной значимости конфликтного варианта гена *RAD51D* при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 46–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-46-53
For citation: *Molokov A.Yu., Gervas P.A., Kollantay O.V., Dudar G.E., Wang L., Huang Zh., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V.* Functional analysis of the *RAD51D* gene conflicting variant in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 46–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-46-53

# FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE *RAD51D* GENE CONFLICTING VARIANT IN BREAST CANCER

**A.Yu. Molokov[1], P.A. Gervas[1,2], O.V. Kollantay[1], G.E. Dudar[3], L. Wang[4], Zh. Huang[4], E.L. Choynzonov[1], N.V. Cherdyntseva[1,2]**

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia
[2]Tomsk State University
36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia
[3]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia
[4]School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University of Posts and Telecommunications
9, Wenyuan St., Nanjing, 210023, China

**Abstract**

Germline pathogenic variants in DNA repair genes (*BRCA1/2, RAD50, RAD51D, PTEN* and etc.) are responsible for the development of hereditary breast and ovarian cancers. The large number of variants detected by NGS technology have unknown or conflicting clinical significance. Reclassification of these variants plays a crucial role in their application in routine laboratory practice. **The aim of the current study** was to reclassify conflicting *RAD51D* gene variant (rs145309168) in a young Buryat breast cancer patient using the translation-dependent nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway. **Material and Methods.** Whole-exome sequencing (WES) was performed in the germline DNA of 16 non-BRCA BC Buryat patients (data not shown). The diagnosis in all patients was confirmed morphologically (T1–3N0–2M0). All tested women were diagnosed with invasive (ductal) carcinoma of no special type. Rare variants (MAF<0.005) were analyzed to assess their impact on the RNA splicing using *in silico* tools like SpliceAI, ESEFinder, RESCUE-ESE, and EX-SKIP. A rare missense variant in the *RAD51D* gene (rs145309168) was identified in a 39-year-old Buryat breast cancer patient. Frozen patient leukocytes were divided into experimental and control samples. The samples were cultured for 5–6 days and treated with puromycin (only experimental samples) for 4–6 hours prior to RNA isolation to avoid NMD followed by Sanger sequencing. **Results.** *In vitro* experiments on live leukocytes from a breast cancer patient with the c.932T>A variant of the *RAD51D* gene were conducted. cDNA amplicons were obtained from RNA isolated from control and experimental leukocytes (treated with puromycin to avoid nonsense-mediated decay). For an accurate assessment of splicing aberrations, transcripts from the experimental leukocytes were compared to transcripts from control leukocytes by using Sanger sequencing. In both cases, the presence of the studied variant in the RNA signified that the variant did not activate NMD and therefore did not affect splicing. **Conclusion.** This study presents the first *in vitro* functional analysis of the *RAD51D* variant (rs145309168) identified in a young Buryat breast cancer patient. Our experimental data demonstrate that this variant does not disrupt normal splicing, providing evidence for its reclassification as «Likely Benign», which is consistent with published data and previous classifications.

**Key words: mRNA, DNA repair gene, *RAD51D,* breast cancer, ethnic groups, Buryat, non-Caucasian.**

**Молоков Алексей Юрьевич,** amolokov@inbox.ru

# ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ КОНФЛИКТНОГО ВАРИАНТА ГЕНА *RAD51D* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Ю. Молоков[1], П.А. Гервас[1,2], О.В. Коллантай[1], Г.Е. Дударь[3], Л. Ванг[4], Ч. Хуан[4], Е.Л. Чойнзонов[1], Н.В. Чердынцева[1]**

[1]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
[2]Томский государственный университет
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36
[3]Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
[4]Институт химии и наук о жизни, Нанкинский университет почты и телекоммуникаций
Китай, 210023, г. Нанкин, ул. Вэньюань, 9

**Аннотация**

Патогенные мутации в генах репарации ДНК (таких как *BRCA1/2, RAD50, RAD51D, PTEN* и др.) ответственны за развитие наследственного рака молочной железы и яичников. Большое количество вариантов, выявляемых с помощью технологии NGS, имеют неизвестное или конфликтное клиническое значение. Реклассификация данных вариантов играет решающую роль в рутинной лабораторной практике. **Целью исследования** явилась реклассификация варианта конфликтного значения гена *RAD51D* (rs145309168), обнаруженного у молодой пациентки бурятского происхождения с раком молочной железы, с использованием нонсенс-опосредованного распада мРНК (NMD) с последующим секвенированием по Сэнгеру. **Материал и методы.** Полноэкзомное секвенирование (WES) было выполнено на ДНК, выделенной из цельной крови 16 пациенток с раком молочной железы бурятского этноса, у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/2* (данные не представлены). Диагноз пациенток подтвержден морфологически (T1–3N0–2M0). У всех обследованных женщин был диагностирован инвазивный (протоковый) рак молочной железы неспецифического типа. Патогенные варианты, ассоциированные с заболеванием, не выявлены. Далее были проанализированы редкие варианты (MAF<0,005) для оценки их влияния на сплайсинг РНК с использованием биоинформатических инструментов, таких как SpliceAI, ESEFinder, RESCUE-ESE и EX-SKIP. Редкий миссенс-вариант в гене *RAD51D* (rs145309168) был идентифицирован у 39-летней пациентки бурятского этноса с раком молочной железы. Замороженные лейкоциты этой пациентки были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Образцы культивировали в течение 5–6 дней и обрабатывали пуромицином (только экспериментальную группу) в течение 4–6 ч перед выделением РНК для предотвращения NMD с последующим секвенированием по Сэнгеру. **Результаты.** *In vitro* эксперименты проводились на живых лейкоцитах пациентки с раком молочной железы, имеющей вариант c.932T>A гена *RAD51D*. Ампликоны кДНК были получены из РНК, выделенной из контрольных и экспериментальных лейкоцитов (обработанных пуромицином для предотвращения деградации, опосредованной NMD). Для точной оценки аберраций сплайсинга транскрипты экспериментальных лейкоцитов сравнивались с транскриптами контрольных культур лейкоцитов с помощью секвенирования по Сэнгеру. Последовательности транскриптов кДНК сравниваемых образцов в обоих случаях сохраняют изучаемый вариант, что указывает на то, что вариант не активирует NMD и, следовательно, не влияет на сплайсинг. **Заключение.** В данном исследовании впервые представлен *in vitro* анализ варианта *RAD51D* (rs145309168), найденного у молодой пациентки бурятского этноса с раком молочной железы. Наши экспериментальные данные демонстрируют, что вариант c.932T>A не нарушает нормальный сплайсинг, что служит основанием для реклассификации данного «Конфликтного варианта» на «Вероятно доброкачественный», что согласуется с литературными данными и данными ранних классификаций.

**Ключевые слова: мРНК, ген репарации ДНК, *RAD51D*, рак молочной железы, этнические группы, буряты, неевропеоиды.**

## Introduction

Breast cancer (BC) is the most common cancer among women globally. Approximately 5–10 % of all breast cancers are hereditary [1]. Germline pathogenic variants in DNA repair genes, notably *BRCA1/2, RAD51C/D, PTEN*, and others, significantly increase lifetime breast and ovarian cancer risk. The presence of the pathogenic variant offers certain advantages in treatment (personalized treatment using PARP inhibitors), enables disease prognosis, and helps assess the risk of BC among family relatives.

However, only 2–15 % of patients tested for mutations carry pathogenic variants, with the remainder having variants of uncertain significance (VUS) or

Table/Таблица

**Sanger sequencing PCR primers for conflicting variant of gene *RAD51D* rs145309168 (c.932T>A:p.Ile311Asn)**

**Праймеры для секвенирования по Сэнгеру конфликтного варианта гена *RAD51D* rs145309168 (c.932T>A:p.Ile311Asn)**

| PCR primers/ПЦР праймеры | Nucleotide sequence/ Нуклеотидная последовательность |
|---|---|
| RAD51D-cDNA-F | 5'- CAAACCTGCCCTCGGAC-3' |
| RAD51D-cDNA-R | 5'- TTTCTGGGTCCTCGCAAT-3' |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

conflicting pathogenicity classifications. VUS may pose a significant diagnostic challenge. On the other hand, VUS in genetic testing may be upgraded to Likely Pathogenic or Pathogenic as more evidence becomes available through research (familial segregation analysis, re-evaluation) [2]. The primary research method for VUS classification currently involves analyzing the variant frequency in population, which is not applicable to small understudied ethnic groups or rare variants. Therefore, the alternative approaches are necessary to reclassify variants (*in silico* or *in vitro* analysis). In recent years, there has been a steady increase in the number of bioinformatics tools (*in silico*) for predicting variant pathogenicity. Despite advances in the development of *in silico* algorithms for predicting variant effects, functional analysis modeling the effect at the transcriptional or post-transcriptional level remains the classical method to confirm the pathogenicity of variants. One such system is the translation-dependent nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway that recognizes and eliminates mRNAs encoding truncated and full-length proteins with no or undesired functions [3].

In our study, we focused on the conflicting *RAD51D* gene variant (rs145309168). Our previous research has shown that mutations in the *RAD51D* gene play a significant role in the pathogenesis of breast cancer in Buryat [4, 5]. Furthermore, data from the literature indicate that *RAD51D* gene variant (rs145309168) is rare (allele frequency is 0.003298 in Asian populations compared to 0.00007798 in Caucasian populations) and its pathogenetic significance remains conflicting due to a lack of *in vitro* studies [6–10].

**The aim of the current study** was to reclassify conflicting *RAD51D* gene variant (rs145309168) in a young Buryat BC patient using the translation-dependent nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway followed by Sanger sequencing.

## Material and Methods

The study included 16 Buryat BC patients (the median age was 37 ± 7.94 years) who were treated at the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. The diagnosis in all patients was histologically confirmed (T1–3N0–2M0). All tested women were diagnosed with invasive (ductal) carcinoma of no special type. All patients provided signed informed consent to participate in the study.

Whole-exome sequencing (WES) was performed in the germline DNA of non-*BRCA* patients (data not shown). Rare variants (MAF<0.005) were analyzed using *in silico* tools to assess their impact on the RNA splicing. Disruption/creation of splice sites was evaluated using SpliceAI, ESEFinder, and RESCUE-ESE. The EX-SKIP were used to examine the effects on exonic splicing enhancer (ESE) and silencer binding sites (ESS) that play a crucial role in correct splice-site identification or relevant regulation of splicing [11].

Frozen patient leukocytes were divided into experimental and control samples. The samples were cultured for 5–6 days and treated with puromycin (only experimental samples) for 4–6 hours prior to RNA isolation to avoid nonsense-mediated decay (NMD) [12]. Total RNA was isolated using the RNAeasy kit (Qiagen) according to the manufacturer instructions. A 1.0 µg of total RNA was reverse transcribed using random primers and SuperScript II reverse transcriptase (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). For an accurate assessment of splicing aberrations, transcripts from the experimental leukocytes were compared to transcripts from control leukocyte cultures using Sanger sequencing (Figure 1). PCR primers were designed according to the ENIGMA recommendations (Table).

## Results

A rare missense variant in the *RAD51D* gene was identified in a 39-year-old Buryat patient diagnosed with stage T2N3M0 left-sided invasive luminal B breast carcinoma using whole-exome sequencing analysis. The identified variant (c.932T>A, p.Ile311Asn, rs145309168) of the *RAD51D* gene resides on chromosome 17 (chr 17:35101008A>T (hg38)) and leads to an amino acid substitution at the protein level. According to the gnomAD database (v4.1.0), the minor allele frequency is 0.0001 [6]. However, in the dbPubMed ClinVar database, this substitution has been classified as a variant of conflicting significance (reported from a variant of uncertain to benign significance). *In silico* analysis provides that it can be likely deleterious (PrimateAI-3D is 0.77), or moderate pathogenic (SIFT). According to the ESEfinder and RESCUE-ESE tools, the studied *RAD51D* gene variant affects exonic

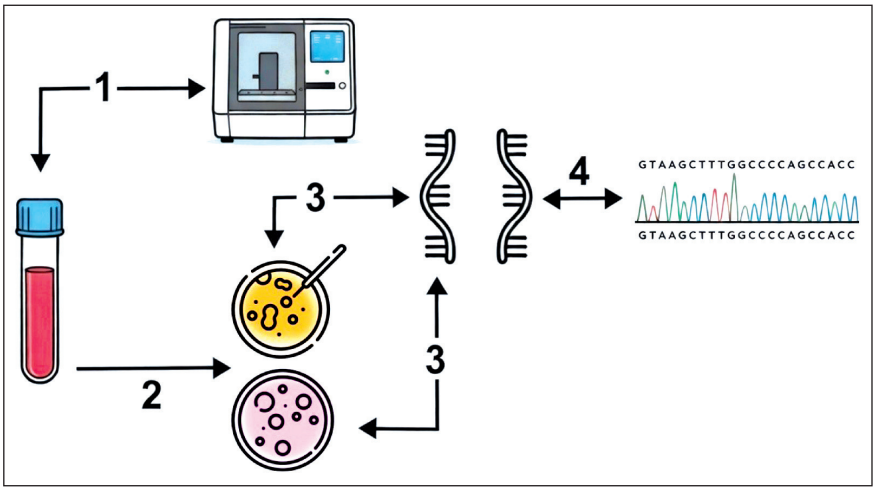



Fig. 1. Design of the study. 1. Buryat female patients (37 ± 7,94 years) with BC were tested using NGS; 2. The patient samples were cultured for 5–6 days and treated with puromycin (only experimental samples) for 4–6 hours before RNA extraction to inhibit NMD; 3. Total RNA was isolated using the RNeasy Kit (Qiagen). Reverse transcription was performed with random primers and SuperScript II Reverse Transcriptase (Invitrogen, USA); 4. Transcripts from the experimental leukocytes were compared to transcripts from control leukocyte cultures using Sanger sequencing. Note: created by the authors

Рис. 1. Дизайн исследования. 1. Материал пациенток бурятской национальности (37 ± 7,94 года) с диагнозом рак молочной железы изучен с использованием технологии NGS. 2. Образцы лейкоцитов пациентки культивировали в течение 5–6 дней и обрабатывали пуромицином (только экспериментальные образцы) в течение 4–6 ч перед экстракцией РНК для ингибирования NMD. 3. Тотальную РНК выделяли с помощью набора RNeasy Kit (Qiagen). Обратную транскрипцию проводили с использованием случайных праймеров и обратной транскриптазы SuperScript II (Invitrogen, США). 4. Транскрипты кДНК из экспериментальных лейкоцитов сравнивали с транскриптами кДНК из контрольных культур лейкоцитов пациентки с помощью секвенирования по Сэнгеру. Примечание: рисунок выполнен авторами

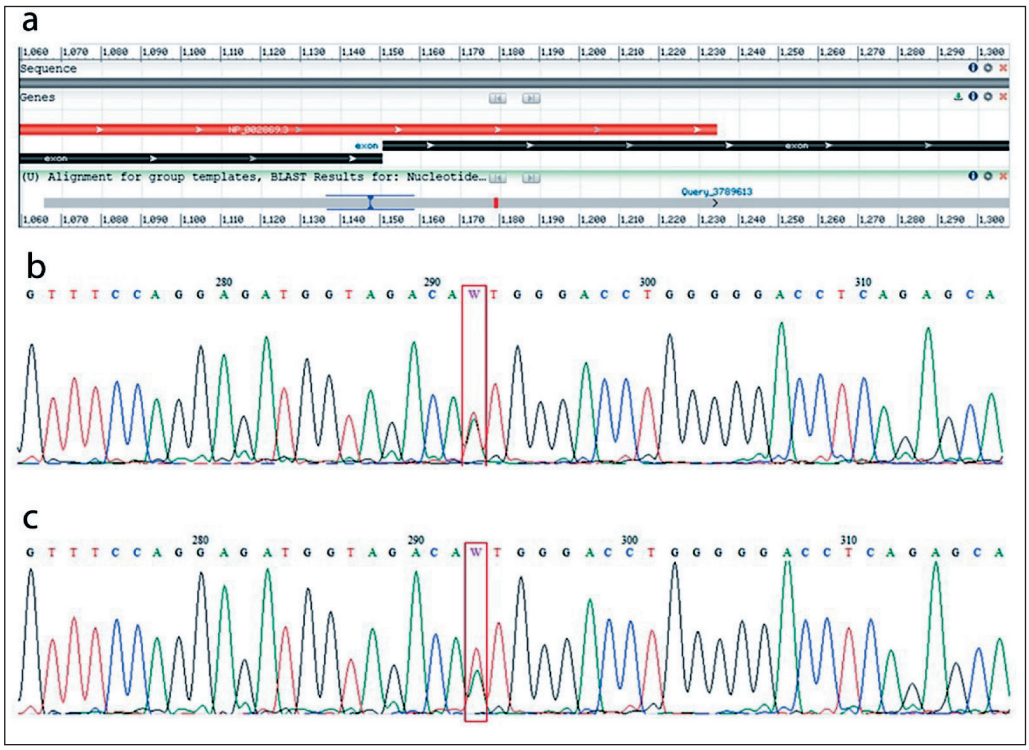



Fig. 2. Sequencing chromatogram of *RAD51D* gene cDNA (rs145309168), *in vitro* functional assays. a – cDNA sequencing chromatogram, obtained via Nucleotide BLAST, shows an inter-exonic region, the mutation site (red); b – cDNA sequencing chromatogram of the sample without puromycin treatment shows the c.932T>A (W) substitution in the *RAD51D* gene; c – cDNA sequencing chromatogram of the puromycin-treated sample (with NMD inhibited) also shows the c.932T>A (W) substitution in the *RAD51D* gene. Note: created by the authors

Рис. 2. Хроматограмма секвенирования кДНК гена *RAD51D* (rs145309168), функциональные исследования *in vitro*: a – хроматограмма секвенирования кДНК, полученная с помощью Nucleotide BLAST, показывающая межэкзонный регион и место мутации (красный); b – хроматограмма секвенирования кДНК контрольного образца, без обработки пуромицином, показывающая замену c.932T>A (W) в гене *RAD51D*; c – хроматограмма секвенирования кДНК экспериментального образца, обработанного пуромицином (с ингибированием NMD), также показывающая замену c.932T>A (W) в гене *RAD51D*.
Примечание: рисунок выполнен авторами

splicing enhancers (ESE) playing a crucial role in correct splice-site identification or relevant regulation of splicing (ESEfinder (https://esefinder.ahc.umn.edu/tools/ESE2/ESEbkgr.html, https://esefinder.ahc.umn.edu/cgi-bin/tools/ESE3/esefinder.cgi) and RESCUE-ESE (http://hollywood.mit.edu/burgelab/rescue-ese/). We performed a functional analysis of the c.932T>A mutation in the *RAD51D* gene, which plays a key role in homologous recombination.

In our study, we conducted *in vitro* experiments on live leukocytes from a breast cancer patient with the c.932T>A variant of the *RAD51D* gene to assess nonsense-mediated RNA degradation. cDNA amplicons were obtained from RNA isolated from control and experimental leukocytes. The primers were designed for the inter-exon region between exons 9 and 10, as shown in Figure 2a. For an accurate assessment of splicing aberrations, transcripts from the experimental leukocytes (treated with puromycin to avoid nonsense-mediated decay) were compared to transcripts from control leukocyte cultures by using Sanger sequencing (Figure 2b-c). Figure 2b-c shows the transcript sequences of the compared samples (leukocytes treated (experimental) and untreated (control) with purimycin). In both cases, the RNA retains the presence of the studied variant, indicating that the variant does not activate NMD and does not affect splicing. If the variant affects splicing (pathogenic), nonsense-mediated degradation destroys the amplicon containing the damaging variant.

We found that this variant did not affect splicing and did not activate the nonsense-mediated RNA degradation mechanism.

## Discussion

Our study was dedicated to investigating hereditary breast cancer in the Buryat ethnic group, as the absence of *BRCA1/2* gene mutations had previously been demonstrated in this population. Furthermore, we had earlier identified the pathogenic variant c.757C>T in the *RAD51D* gene, which was subsequently classified as a founder mutation for the Buryat ethnic group [3, 4]. According to Yao et al., c.757C>T in the *RAD51D* gene is a founder variant in the Chinese population, and its presence serves as an indication for the successful use of PARP inhibitors [13]. Therefore, other alterations in the *RAD51D* gene may significantly contribute to the pathogenesis of hereditary breast cancer in the Buryat ethnic group. In this study, we continued the search for novel founder variants in the Buryat population, focusing on the c.932T>A variant in the *RAD51D* gene, which has conflicting interpretations in the dbPubMed ClinVar database and is predicted to have a potentially damaging effect by *in silico* tools.

*RAD51D* (or *RAD51L3*) gene is a one of the *RAD51* paralogs that plays important role in homologous recombination maintaining genomic stability and preventing DNA damage [14, 15]. Homologous recombination is one of the key mechanisms for the repair of double- or single-stranded DNA damage, as well as an evolutionary mechanism for the exchange of genetic material during meiosis. The key recombination genes are *BRCA2* (also known as FANCD1) or *RAD51* paralogs: *RAD51B, RAD51C* (also known as *FANCO*), *RAD51D, XRCC2* (also known as *FANCU*), and *XRCC3*. Mutations in these genes predispose to breast, ovarian, and prostate cancer, as well as Fanconi anemia associated with BC [15]. According to the literature, patients with mutations in homologous recombination genes may benefit from therapy with PARP inhibitors and/or platinum drugs [16]. However, according to databases (ClinVar, gnamAD), a large number of variants have uncertain clinical significance, complicating treatment decisions. For example, 2,054 inherited variants have been identified in the *RAD51D* gene, of which more than 43 % (895/2,054) have unknown clinical significance. The clinical impact of some DNA variants (i.e., missense, small in-frame deletions/insertions, silent or intronic variants) is difficult to predict, hence most of these variants are classified as VUS. Determining the pathogenicity of VUS allows for better clinical management in carriers, facilitates the genetic counseling process for these patients and their families, and can help patients to take future therapeutic and reproductive decisions (e.g., risk-reducing surgeries in carriers, etc.). Therefore, the classification of variants in key homologous recombination genes is highly relevant.

## Conclusion

This study presents the first *in vitro* functional analysis of the *RAD51D* variant (rs145309168), identified in a young Buryat BC patient. Our *in vitro* experimental data demonstrate that this variant does not disrupt normal splicing, providing evidence for its reclassification from «Conflicting classifications of pathogenicity» to «Likely Benign».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Godet I., Gilkes D.M.* BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. Integr Cancer Sci Ther. 2017; 4(1): 10.15761/ICST.1000228. doi: 10.15761/ICST.1000228.

2. *Choi M.C.* Clinical significance of variants of unknown significances in BRCA genes. J Gynecol Oncol. 2019; 30(4): e80. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e80.

3. *Yi Z., Sanjeev M., Singh G.* The Branched Nature of the Nonsense-Mediated mRNA Decay Pathway. Trends Genet. 2021; 37(2): 143–59. doi: 10.1016/j.tig.2020.08.010.

4. *Gervas P., Molokov A., Schegoleva A., Kiselev A., Babyshkina N., Pisareva L., Tyukalov Y., Choynzonov E., Cherdyntseva N.* New germline mutations in non-BRCA genes among breast cancer women of Mongoloid origin. Mol Biol Rep. 2020; 47(7): 5315–21. doi: 10.1007/s11033-020-05612-2.

5. *Gervas P., Molokov A., Babyshkina N., Ivanova A., Kollantay O., Buldakov M., Molonova L., Zarubin A., Choynzonov E., Cherdyntseva N.* Whole Exome Sequencing Revealed Rare Variants in BRCA2, RAD51D, FANGC, CYP24A1 Genes in Breast/Ovarian Cancer Patients from a Small Buryat Ethnic Group. Asian Pac J Cancer Prev. 2026; 27(2): 651–58. doi: 10.31557/APJCP.2026.27.2.651.

6. *Chen S., Francioli L.C., Goodrich J.K., Collins R.L., Kanai M., Wang Q., Alföldi J., Watts N.A., Vittal C., Gauthier L.D., Poterba T., Wilson M.W., Tarasova Y., Phu W., Grant R., Yohannes M.T., Koenig Z.,*

*Farjoun Y., Banks E., Donnelly S., Gabriel S., Gupta N., Ferriera S., Tolonen C., Novod S., Bergelson L., Roazen D., Ruano-Rubio V., Covarrubias M., Llanwarne C., Petrillo N., Wade G., Jeandet T., Munshi R., Tibbetts K., Genome Aggregation Database (gnomAD) Consortium, O'Donnell-Luria A., Solomonson M., Seed C., Martin A.R., Talkowski M.E., Rehm H.L., Daly M.J., Tiao G., Neale B.M., MacArthur D.G., Karczewski K.J.* A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. Nature. 2024; 625(7993): 92–100. doi: 10.1038/s41586-023-06045-0.

7. *Sung P.L., Wen K.C., Chen Y.J., Chao T.C., Tsai Y.F., Tseng L.M., Qiu J.T., Chao K.C., Wu H.H., Chuang C.M., Wang P.H., Huang C.F.* The frequency of cancer predisposition gene mutations in hereditary breast and ovarian cancer patients in Taiwan: From BRCA1/2 to multi-gene panels. PLoS One. 2017; 12(9): e0185615. doi: 10.1371/journal.pone.0185615.

8. *Konstanta I., Fostira F., Apostolou P., Stratikos E., Kalfakakou D., Pampanos A., Kollia P., Papadimitriou C., Konstantopoulou I., Yannoukakos D.* Contribution of *RAD51D* germline mutations in breast and ovarian cancer in Greece. J Hum Genet. 2018; 63(11): 1149–58. doi: 10.1038/s10038-018-0498-8.

9. *Cremin C., Lee M.K., Hong Q., Hoeschen C., Mackenzie A., Dixon K., McCullum M., Nuk J., Kalloger S., Karasinska J., Scudamore C., Kim P.T.W., Donnellan F., Lam E.C.S., Lim H.J., Neben C.L., Stedden W., Zhou A.Y., Schaeffer D.F., Sun S., Renouf D.J., Schrader K.A.* Burden of hereditary cancer susceptibility in unselected patients with pancreatic ductal adenocarcinoma referred for germline screening. Cancer Med. 2020; 9(11): 4004–13. doi: 10.1002/cam4.2973.

10. *Guindalini R.S.C., Viana D.V., Kitajima J.P.F.W., Rocha V.M., López R.V.M., Zheng Y., Freitas É., Monteiro F.P.M., Valim A., Schlesinger D., Kok F., Olopade O.I., Folgueira M.A.A.K.* Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. Sci Rep. 2022; 12(1): 4190. doi: 10.1038/s41598-022-07383-1.

11. *Maggi J., Feil S., Gloggnitzer J., Maggi K., Bachmann-Gagescu R., Gerth-Kahlert C., Koller S., Berger W.* Nanopore Deep Sequencing as a Tool to Characterize and Quantify Aberrant Splicing Caused by Variants in Inherited Retinal Dystrophy Genes. Int J Mol Sci. 2024; 25(17): 9569. doi: 10.3390/ijms25179569.

12. *Häuser F., Gökce S., Werner G., Danckwardt S., Sollfrank S., Neukirch C., Beyer V., Hennermann J.B., Lackner K.J., Mengel E., Rossmann H.* A non-invasive diagnostic assay for rapid detection and characterization of aberrant mRNA-splicing by nonsense mediated decay inhibition. Mol Genet Metab. 2020; 130(1): 27–35. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.03.002.

13. *Yao H., Li N., Yuan H.* Clinical characteristics and survival analysis of Chinese ovarian cancer patients with RAD51D germline mutations. BMC Cancer. 2022; 22(1): 1337. doi: 10.1186/s12885-022-10456-z.

14. *Jiang Y.J., Zhong J.H., Zhou Z.H., Qiu M.Q., Zhou X.G., Liu Y.C., Huo R.R., Liang X.M., Chen Z., Lin Q.L., Yu X.Y., Yu H.P.* Association between polymorphisms in MicroRNA target sites of RAD51D genes and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Med. 2019; 8(5): 2545–52. doi: 10.1002/cam4.2068.

15. *Greenhough L.A., Liang C.C., Belan O., Kunzelmann S., Maslen S., Rodrigo-Brenni M.C., Anand R., Skehel M., Boulton S.J., West S.C.* Structure and function of the RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2 tumour suppressor. Nature. 2023; 619(7970): 650–57. doi: 10.1038/s41586-023-06179-1.

16. *Jeon J.E., Chen K.T., Madison R., Schrock A.B., Sokol E., Levy M.A., Rozenblit M., Huang R.S.P., Pusztai L.* Genomic landscape and homologous recombination repair deficiency signature in stage I-III and de novo stage IV primary breast cancers. Oncologist. 2025; 30(5): oyaf089. doi: 10.1093/oncolo/oyaf089.

Поступила/Received 26.02.2026
Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2026
Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

## ABOUT THE AUTHORS

**Aleksey Yu. Molokov,** Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Polina A. Gervas,** MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Olesya V. Kollantay,** Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0001-2445-0124.

**Gleb E. Dudar,** Student, Department of Biomedicine, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

**Lianhui Wang,** PhD, Distinguished Professor, State Key Laboratory of Flexible Electronics (LoFE) & Institute of Advanced Materials (IAM), Jiangsu Key Laboratory of Smart Biomaterials and Theranostic Technology, School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University of Posts and Telecommunications (Nanjing, China). ORCID: 0000-0001-9030-9172.

**Zhusheng Huang,** PhD, Associate Professor, State Key Laboratory of Flexible Electronics (LoFE) & Institute of Advanced Materials (IAM), Jiangsu Key Laboratory of Smart Biomaterials and Theranostic Technology, School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University of Posts and Telecommunications (Nanjing, China). ORCID: 0000-0002-0676-9799.

**Evgeny L. Choynzonov,** MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

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

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Aleksey Yu. Molokov:** development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Polina A. Gervas:** general management of the project, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Olesya V. Kollantay:** literature review, processing of research results, drafting of the manuscript, collection of research material, collection and processing of data.

**Gleb E. Dudar:** working with graphic material, preparing illustrative material, statistical data processing, editing.

**Lianhui Wang:** development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Zhusheng Huang:** development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Evgeny L. Choynzonov:** development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Nadezda V. Cherdyntseva:** development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***

*The reported study was funded by Russian Science Foundation according to research project 24-25-00287.*

***Conflict of interests***

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

***Compliance with Ethical Standards***

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 10 dated September 24, 2022.*

***Voluntary informed consent***

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Молоков Алексей Юрьевич,** младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Гервас Полина Анатольевна,** кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент, Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Коллантай Олеся Вадимовна,** младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1626-0036. ORCID: 0009-0001-2445-0124.

**Дударь Глеб Евгеньевич,** студент медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия).

**Ванг Ляньхуэй,** PhD, почетный профессор, Государственная ключевая лаборатория гибкой электроники (LoFE) и Институт передовых материалов (IAM), Цзянсуская ключевая лаборатория интеллектуальных биоматериалов и тераностических технологий, Институт химии и наук о жизни, Нанкинский университет почты и телекоммуникаций (г. Нанкин, Китай). ORCID: 0000-0001-9030-9172.

**Хуан Чжушэн,** PhD, доцент, Государственная ключевая лаборатория гибкой электроники (LoFE) и Институт передовых материалов (IAM), Цзянсуская ключевая лаборатория интеллектуальных биоматериалов и тераностических технологий, Институт химии и наук о жизни, Нанкинский университет почты и телекоммуникаций (г. Нанкин, Китай). ORCID: 0000-0002-0676-9799.

**Чойнзонов Евгений Лхамацыренович,** доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Чердынцева Надежда Викторовна,** доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Молоков Алексей Юрьевич:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Гервас Полина Анатольевна:** общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Коллантай Олеся Вадимовна:** обзор литературы, обработка результатов исследования, написание черновика статьи, сбор материала исследования, сбор и обработка данных
**Дударь Глеб Евгеньевич:** подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка данных, редактирование

**Ванг Ляньхуэй:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Хуан Чжушэн:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Чойнзонов Евгений Лхамацыренович:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Чердынцева Надежда Викторовна:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект № 24-25-00287.*

***Конфликт интересов***

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

***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 № 10 от 24.09.22.*

***Информированное согласие***

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-54-61
УДК: 616.34-006.6-08-092.9

CC BY 4.0

Для цитирования: *Лысенко Д.А., Колесников В.Е., Галина А.В., Владимирова Л.Ю., Шевченко А.Н., Ходакова Д.В., Кузнецова М.А., Шульга А.А., Власов С.Н.* Изучение противоопухолевой активности индол-3-пропионовой кислоты и ее комбинации с химиопрепаратами в исследовании *in vivo*. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 54–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-54-61
For citation: *Lysenko D.A., Kolesnikov V.E., Galina A.V., Vladimirova L.Yu., Shevchenko A.N., Khodakova D.V., Kuznetsova M.A., Shulga A.A., Vlasov S.N. In vivo* study of the antitumor activity of indole-3-propionic acid and its combination with chemotherapy drugs. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 54–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-54-61

# ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛ-3-ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КОМБИНАЦИИ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ В ИССЛЕДОВАНИИ *IN VIVO*

**Д.А. Лысенко[1], В.Е. Колесников[1], А.В. Галина[1], Л.Ю. Владимирова[1], А.Н. Шевченко[1], Д.В. Ходакова[1], М.А. Кузнецова[1], А.А. Шульга[1], С.Н. Власов[2]**

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-линия, 63
[2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Аннотация**

**Актуальность.** Колоректальный рак (КРР) характеризуется высокой летальностью и развитием резистентности к терапии. Перспективным направлением является применение метаболитов микробиоты, таких как индол-3-пропионовая кислота (ИПК), обладающая иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. **Цель исследования –** оценить противоопухолевую активность индол-3-пропионата *in vivo* на модели колоректального рака мыши. **Материал и методы.** Эксперимент проводили на 42 мышах самках с подкожным КРР CT26 (паспортизированная клеточная линия аденокарциномы толстой кишки мыши). После достижения объема опухоли 50–60 мм$^3$ животные были рандомизированы на 6 групп (n=7): контроль (раствор 0,9 % NaCl внутрибрюшинно и внутрижелудочно), монотерапия ИПК) (6 мг/кг, внутрижелудочно), 5-фторурацил (5-FU) (25 мг/кг, внутрибрюшинно), оксалиплатин-РОНЦ (ОХА) (10 мг/кг, внутрибрюшинно), комбинации ИПК (6 мг/кг, внутрижелудочно) + 5-FU (25 мг/кг, внутрибрюшинно) и ИПК (6 мг/кг, в/ж) + ОХА (10 мг/кг, внутрибрюшинно). Препараты вводили 3 раза в нед (Пн, Вт, Пт) в течение 3 нед. Оценка результатов проводилась через 1 нед после окончания лечения. Оценивали объем опухоли и процент торможения роста опухоли (ТРО). Статистический анализ выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни. **Результаты.** Монотерапия ИПК не оказывала значимого эффекта (ТРО=5,0 %). Химиопрепараты в монотерапии демонстрировали умеренную активность: ТРО для 5-FU – 22,9 %, для ОХА – 19,4 %. Наибольшая эффективность достигнута в группах комбинированной терапии: ТРО для ИПК + 5-FU – 31,9 %, для ИПК + ОХА – 30,1 %. Значимое торможение роста в этих группах регистрировалось с 18-го дня (на 4 дня раньше, чем при монотерапии цитостатиками). Токсичность, оцениваемая по динамике массы тела, отсутствовала во всех группах. **Обсуждение.** Полученные результаты демонстрируют, что ИПК не обладает самостоятельной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток линии CT26. Однако выявлен ее потенциал в комбинации со стандартными химиотерапевтическими препаратами. Более раннее и выраженное ТРО в группах с комбинированной терапией свидетельствует о способности ИПК ускорять развитие терапевтического ответа. **Заключение.** ИПК потенцирует противоопухолевую активность 5-FU и ОХА на модели КРР CT26, не увеличивая системную токсичность. Полученные данные обосновывают дальнейшее изучение механизмов синергизма ИПК с химиопрепаратами и ее эффективности при других злокачественных новообразованиях.

**Ключевые слова: колоректальный рак, опухоль, CT26, мыши линии Balb/c, *in vivo*, индол-3-пропионовая кислота.**

**Галина Анастасия Владимировна,** Galina-av21@yandex.ru

# *IN VIVO* STUDY OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF INDOLE-3-PROPIONIC ACID AND ITS COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY DRUGS

**D.A. Lysenko[1], V.E. Kolesnikov[1], A.V. Galina[1], L.Yu. Vladimirova[1], A.N. Shevchenko[1], D.V. Khodakova[1], M.A. Kuznetsova[1], A.A. Shulga[1], S.N. Vlasov[2]**

[1]National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
63, 14-liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia
[2]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

**Abstract**

**Background.** Colorectal cancer (CRC) is characterized by high mortality and the development of therapy resistance. Indole-3-propionic acid (IPA), a gut microbiota-derived metabolite, shows promise in treating colorectal cancer (CRC) by strengthening antitumor immunity and improving chemotherapy efficacy. **The aim of the study** was to evaluate the antitumor activity of indole-3-propionate *in vivo* using a mouse model of colorectal cancer. **Material and Methods.** The experiment was conducted on 42 female mice with subcutaneous CT26 CRC. After reaching a tumor volume of 50–60 мм$^3$, the animals were randomized into 6 groups (n=7): control (0.9 % NaCl saline i.p. and p.o.), IPA monotherapy (6 mg/kg, p.o.), 5-fluorouracil (5-FU) (25 mg/kg, i.p.), oxaliplatin (OXA) (10 mg/kg, i.p.), combination IPA (6 mg/kg, p.o.) + 5-FU (25 mg/kg, i.p.) and IPA (6 mg/kg, p.o.) + OXA (10 mg/kg, i.p.). Drugs were administered 3 times per week (Mon, Wed, Fri) for 3 weeks. The results were assessed one week after the end of treatment. Tumor volume and tumor growth inhibition (TGI) percentage were evaluated. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test. **Results**. IPA monotherapy had no significant effect (TGI=5.0 %). Chemotherapeutic agents in monotherapy demonstrated moderate activity: TGI 22.9 % for 5-FU and 19.4 % for OXA. The greatest efficacy was achieved in the combination therapy groups: TGI 31.9 % for IPA + 5-FU and 30.1 % for IPA + OXA. Statistically significant growth inhibition in these groups was registered from day 18 (4 days earlier than with cytostatic monotherapy). Toxicity, assessed by body weight dynamics, was absent in all groups. **Discussion.** The results obtained demonstrate that IPA does not possess independent cytotoxic activity against CT26 tumor cells. However, its potential in combination with standard chemotherapeutic drugs was revealed. Earlier and more pronounced TGI in the combination therapy groups indicates the ability of IPA to accelerate the development of a therapeutic response. **Conclusion.** IPA potentiates the antitumor activity of 5-FU and OXA on the CT26 CRC model without increasing systemic toxicity. The obtained data justify further study of the mechanisms of IPA synergy with chemotherapeutic agents and its efficacy in other malignant neoplasms.

**Key words: colorectal cancer, tumor, CT26, Balb/c mice, *in vivo*, indole-3-propionic acid.**

## Введение

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 300 000 случаев смерти от злокачественных новообразований, при этом отмечается устойчивый рост заболеваемости. По распространенности рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает лидирующее положение [1]. Среди них колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее часто диагностируемых и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [2, 3]. Широко применяемые методы лечения, включая хирургию, лучевую и химиотерапию, влекут за собой ряд серьезных ограничений, главными из которых являются неспецифичность воздействия, цитотоксичность в отношении здоровых клеток и развитие резистентности [4]. Это обусловливает необходимость поиска новых эффективных и малотоксичных препаратов с избирательным противоопухолевым действием.

В последние годы активно изучается роль микробиоты в онкогенезе и эффективности терапии [5–7]. Показано, что состав микробного сообщества ассоциирован с ответом на лечение при различных типах рака, включая опухоли ЖКТ [8]. Одним из ключевых механизмов влияния микробиома является модуляция иммунного ответа, в частности, через активацию арилгидрокарбонового рецептора (AhR) и подавление активности гистондеацетилаз [9].

Индол-3-пропионовая кислота (ИПК) – важный метаболит микробиоты, который образуется при деградации триптофана. Продемонстрировано ее прямое противоопухолевое действие при раке молочной железы посредством активации AhR и рецептора прегнана X (PXR) [10], а также способность улучшать ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Предполагает-

ся, что ИПК модулирует дифференцировку CD8 + Т-клеток, способствуя формированию популяции предшественников истощенных Т-клеток через эпигенетические механизмы [11].

Хотя связь между составом микробиома и эффективностью терапии рака ЖКТ установлена [8], роль ИПК в этом процессе остается малоизученной. Учитывая полученные данные для других нозологий, можно предположить потенциал ИПК в повышении эффективности лечения злокачественных новообразований ЖКТ.

**Цель исследования –** оценить противоопухолевую активность индол-3-пропионовой кислоты *in vivo* на модели колоректального рака мыши.

**Материал и методы**

Реципиентами опухолевого материала являлись мыши линии Balb/c в возрасте 7–9 нед, массой 22–25 г. Животных содержали в SPF-зоне вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в системе индивидуально-вентилируемых клеток при температуре 21–23 °C и влажности воздуха в помещениях 40–70 %. Режим день/ночь составлял 12/12 ч. Животным *ad libitum* предоставлялись корм и вода, которые предварительно автоклавировали.

Для создания моделей использовали опухолевую культуру линии клеток колоректальной карциномы мыши (CT26) – это паспортизированная клеточная линия аденокарциномы толстой кишки мыши («AddexBio», США). Культуру опухолевых клеток вводили подкожно в правый бок мыши в количестве $5\times10^6$ клеток на мышь в объеме 0,2 мл питательной среды RPMI-1640, дополненной 10 % эмбриональной бычьей сывороткой («Gibco», США). В работе использовали препараты ИПК («Sigma-Aldrich», США), оксалиплатин-РОНЦ (ОХА) (РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Россия) и 5-фторурацил (5-FU) (ООО «Компания Деко», Россия).

Оценку состояния животных, их взвешивание и замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю (Вт, Пт) в течение 4 нед.

Объем опухолевых узлов вычисляли по формуле [12]:

$$V=LW^2/2,$$

где L и W – линейные размеры опухоли (длина и ширина, соответственно).

После достижения опухолевыми узлами объема 50–60 мм³ животных рандомизировали на 6 групп (n=7) с выравниванием по среднему объему опухоли для минимизации исходных различий между когортами. Животные первой группы получали ИПК внутрижелудочно через зонд в виде суспензии в 1 % крахмальном клейстере в дозе 6 мг/кг 3 раза в неделю; животные второй группы – 5-FU внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю; животные третьей группы – ОХА внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг 3 раза в неделю; животные четвертой группы – комбинацию ИПК (6 мг/кг, внутрижелудочно) и 5-FU (25 мг/кг, внутрибрюшинно); животные пятой группы – комбинацию ИПК (6 мг/кг, внутрижелудочно) и ОХА (10 мг/кг, внутрибрюшинно). Объемы всех вводимых препаратов составляли 0,2 мл. Шестая контрольная группа получала эквивалентные объемы растворителей: 0,9 % раствор NaCl внутрибрюшинно и 1 % крахмальный клейстер внутрижелудочно 3 раза в нед. Экспериментальную терапию проводили в течение 3 нед. По окончании введения препаратов выполнялось наблюдение в течение еще 1 нед. Таким образом, продолжительность всего эксперимента составила 4 нед [10]. Эффективность терапии оценивали по проценту торможения роста опухоли (ТРО, %), рассчитанному по формуле [12]:

$$ТРО\ (\%)=(Vк – Vo) / Vк \times 100\ \%,$$

где Vк и Vo – средний объем опухоли (мм³) в контрольной и в сравниваемой опытной группе соответственно.

Дизайн эксперимента представлен в табл. 1. Манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986) [13].

Для статистического анализа данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2013 и Statistica 10. Для сравнения показателей между группами применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p\leq0,05$. Данные в таблицах представлены как медиана, 1 и 3 квартили. Для контроля уровня семейной ошибки при проведении множественных сравнений была применена поправка Бонферрони.

**Результаты**

Установлено, что на 25-й день эксперимента средние объемы опухолевых узлов в контрольной группе составили 987,4 ± 51,2 мм³, в группе, получавшей 5-FU, – 760,3 ± мм³, в группе, получавшей ОХА ,–795,9 ± 56,4 мм³, что в обеих группах в 1,2 раза ниже по сравнению с контролем, а в комбинированных группах в 1,4 раза ниже; так, в группе, получавшей ИПК в комбинации с 5-FU, – 671,5 ± ± 66,2 мм³, в группе, получавшей ИПК в комбинации с ОХА, – 690,6 ± 63,1 мм³ соответственно; в группе, получавшей ИПК, – 937,8 ± 62,5 мм³. Значимые различия с контрольной группой зарегистрированы в группах, получавших лечение 5-FU, ОХА (с 22-го дня эксперимента) (p=0,0485 и 0,0207 соответственно), а также в группах, получавших ИПК в комбинации с 5-FU и в комбинации ОХА (с 18-го дня эксперимента) (p=0,01086 и 0,0130 соответственно). Объемы опухолей в группе монотерапии ИПК и в контрольной группе оставались сопоставимыми на всех этапах проведения исследования. Динамика средних объемов опухолевых узлов представлена в табл. 2.

Несмотря на развитие опухолевой кахексии у животных контрольной группы, динамика средней

Таблица 1/Table 1

**Дизайн эксперимента по изучению противоопухолевой активности индол-3-пропионовой кислоты в монотерапии и в комбинации с химиопрепаратами**

**The experiment design for studying the antitumor activity of indole-3-propionic acid in monotherapy and in combination with chemotherapy drugs**

| Группа/ Group | Препарат(ы)/ Medication(s) | Доза/ Dose | Режим введения/ Dose administration regimen | Способ введения/ Method of administration |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Индол-3-пропионовая кислота/ Indole-3-propionic acid | 6 мг/кг/ 6 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week(Mon, Wed, Fri) | в/ж/ i.g. |
| 2 | 5-фторурацил/5-fluorouracil | 25 мг/кг/ 25 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/б/ i.p. |
| 3 | Оксалиплатин/Oxaliplatin | 10 мг/кг/ 10 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/б/ i.p |
| 4 | Индол-3-пропионовая кислота/ Indole-3-propionic acid | 6 мг/кг/ 6 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/ж/ i.g. |
| | 5-фторурацил/5-fluorouracil | 25 мг/кг/ 25 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/б/ i.p. |
| 5 | Индол-3-пропионовая кислота/ Indole-3-propionic acid | 6 мг/кг/ 6 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/ж/ i.g. |
| | Оксалиплатин/Oxaliplatin | 10 мг/кг/ 10 mg/kg | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/б/ i.p. |
| 6 | 0,9 % раствор NaCl/ 0,9 % saline solution (NaCl) | – | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/б/ i.p. |
| | | – | 3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri) | в/ж/ i.g. |

Примечания: в/б – внутрибрюшинное введение вещества; в/ж – внутрижелудочное введение вещества; таблица составлена авторами.

Notes: – i.p. – intraperitoneal administration; i.g. – intragastric administration; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Динамика изменения средних объемов опухолевых узлов в исследуемых группах**

**Dynamics of changes in average tumor node volumes in the study groups**

| Группа/ Group | Показатель/ Parameter | Сутки после имплантации/A day after implantation | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 4 | 8 | 11 | 15 | 18 | 22 | 25 |
| 1 | Медиана/Median | 51 | 142,6 | 234,3 | 335,2 | 481,4 | 718,8 | 845,2 | 935,3 |
| | 1 квартиль/1 quartile | 49,4 | 129,8 | 232,6 | 326,7 | 473,9 | 686,9 | 830,3 | 925,7 |
| | 3 квартиль/3 quartile | 52,3 | 159,7 | 261,4 | 349,9 | 567,6 | 785,4 | 845,2 | 945,9 |
| 2 | Медиана/Median | 52,1 | 120,1 | 217,2 | 344,2 | 496,3 | 635,9 | 712,3 | 759,2 |
| | 1 квартиль/1 quartile | 50,1 | 113,2 | 202,9 | 334,5 | 481,8 | 615,2 | 690,2 | 742,5 |
| | 3 квартиль/3 quartile | 54,5 | 122,2 | 221,7 | 351,9 | 504,8 | 655,0 | 721,1 | 793,4 |
| | p | | | | | | | *0,0485 | *0,0122 |
| 3 | Медиана/Median | 50,8 | 125,5 | 221,8 | 343,5 | 484,5 | 656,0 | 730,8 | 785,1 |
| | 1 квартиль/1 quartile | 48,3 | 120,9 | 216,2 | 334,6 | 477,7 | 635,7 | 710,6 | 751,7 |
| | 3 квартиль/3 quartile | 54,9 | 131,9 | 232,5 | 359,2 | 504,4 | 665,0 | 755,9 | 863,7 |
| | p | | | | | | | *0,0207 | *0,0455 |
| 4 | Медиана/Median | 48,8 | 107,2 | 202,5 | 315,0 | 465,2 | 560,3 | 600,9 | 685,2 |
| | 1 квартиль/1 quartile | 46,2 | 103,5 | 194,8 | 302,5 | 418,9 | 525,8 | 578,8 | 595,1 |
| | 3 квартиль/3 quartile | 50,5 | 111,0 | 208,9 | 328,3 | 525,8 | 632,7 | 655,7 | 716,3 |
| | p | | | | | | *0,0109 | *0,0465 | *0,0106 |
| 5 | Медиана/Median | 48,4 | 107,8 | 205,2 | 319,7 | 450,9 | 520,1 | 622,4 | 701,3 |
| | 1 квартиль/1 quartile | 44,6 | 100,1 | 192,3 | 302,8 | 425,4 | 515,7 | 555,7 | 650,8 |
| | 3 квартиль/3 quartile | 52,8 | 115,6 | 215,8 | 335,4 | 472,7 | 615,0 | 640,4 | 718,4 |
| | p | | | | | | *0,0130 | *0,0477 | *0,0186 |
| 6 | Медиана/Median | 53,1 | 148 | 256,3 | 418,4 | 540,2 | 719,8 | 848,3 | 981,7 |
| | 1 квартиль/1 quartile | 43,6 | 132,8 | 234,9 | 356,6 | 487,5 | 712,5 | 834,7 | 924,7 |
| | 3 квартиль/3 quartile | 54,9 | 168,7 | 272,5 | 433,4 | 594,7 | 815,7 | 968,2 | 1028,7 |

Примечания: * – различия являются значимыми по сравнению с контролем при p≤0,05; таблица составлена авторами.

Notes: * – the differences are statistically significant at p≤0.05 compared to the control; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Эффективность лечения лабораторных животных в эксперименте**

**Effectiveness of treatment of laboratory animals in the experiment**

| Группа/ Group | Показатели/Parameters | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Медиана объема, мм³/ Median volume, mm³ (IQR) | Индекс торможения роста опухоли (TPO)/ Tumor growth inhibition (TGI), | 1 квартиль/ 1 quartile (Q1) | 3 квартиль/ 3 quartile (Q3) |
| 1 | 935,3 (925,6–965,8) | 5,0 % | 925,7 | 945,9 |
| 2 | 759,2 (593,4–760,8) | 19,4 % | 742,5 | 793,4 |
| 3 | 785,1 (735,1–874,9) | 22,9 % | 751,7 | 863,7 |
| 4 | 685,2 (593,4–760,8) | 30,0 % | 595,1 | 716,3 |
| 5 | 701,3 (572,5–785,2) | 31,9 % | 650,8 | 718,4 |
| 6 | 981,7 (870,2–1168,4) | – | 924,7 | 1028,7 |

Примечания: данные представлены как медиана (25-й; 75-й перцентиль); индекс торможения рассчитан относительно контрольной группы; таблица составлена авторами.

Notes: the data is presented as the median (25th; 75th percentile); the braking index is calculated relative to the control group; created by the authors.

массы тела не имела существенных межгрупповых различий на протяжении эксперимента, что, вероятно, объясняется компенсаторным эффектом массы растущей опухоли, при общих колебаниях в рамках ± 6 %.

Наибольший показатель TPO был зарегистрирован в группах комбинированной терапии: 31,9 % для комбинации ИПК + 5-FU и 30,1 % – для ИПК + + OXA. В то же время монотерапия ИПК продемонстрировала наименьшую эффективность, показав значение всего 5,0 %. Эффект монотерапии цитостатиками был умеренным, что составило 22,9 % для 5- FU и 19,4 % для OXA (табл. 3).

## Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует, что комбинация ИПК со стандартными химиотерапевтическими агентами приводит к подавлению роста опухоли в модели КРР у мышей. Ключевым аспектом является наблюдение потенцирующего эффекта, при котором комбинированная терапия улучшает монотерапию цитостатиками, что проявляется в более раннем наступлении и большей выраженности противоопухолевого ответа. При этом отсутствие самостоятельной цитотоксичности ИПК и сохранение стабильной массы тела животных указывают на ее благоприятный профиль безопасности в качестве модулятора эффективности химиотерапии.

Основываясь на полученных данных и известных литературных источниках, можно предложить несколько взаимодополняющих молекулярных механизмов, лежащих в основе выявленного взаимодействия ИПК с 5-FU и OXA. Центральную роль в опосредовании эффектов ИПК играют два ядерных рецептора: AhR и PXR [14, 15].

*Взаимодействие с рецептором AhR и модуляция микроокружения опухоли*

ИПК, выступая лигандом AhR, может влиять на несколько процессов, критических для успеха химиотерапии. AhR-зависимая активация генов детоксикации (например, ген, кодирующий цитохром P450 1A1) теоретически может модифицировать внутриклеточный метаболизм. Однако в контексте комбинированной терапии более существенным представляется иммуномодулирующий потенциал AhR-сигналинга. Активация AhR ИПК способна подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α (фактор некроза опухоли) и IL-6 (цитокин, относящийся к группе противовоспалительных цитокинов) [10, 16], тем самым снижая проопухолевое воспаление в микроокружении. Это может улучшать проникновение химиопрепаратов в опухоль и ослаблять их цитотоксичность в отношении здоровых тканей (например, кишечного эпителия), что косвенно подтверждается отсутствием потери массы тела у животных. Кроме того, данные литературы указывают на способность AhR-лигандов регулировать дифференцировку Т-лимфоцитов [11], что открывает гипотезу о косвенной иммунной активации в сингенной модели.

*Активация рецептора PXR и цитопротекция здоровых тканей. ИПК также является лигандом рецептора PXR*

Классическая роль PXR – индукция экспрессии транспортных белков (P-гликопротеин) и ферментов метаболизма ксенобиотиков (CYP3A4). В контексте химиотерапии это может рассматриваться как фактор потенциального лекарственного взаимодействия. Однако ключевой для объяснения адъювантного эффекта ИПК, вероятно, является ее способность через путь PXR/ACBP (ацил-КоА-связывающий белок) оказывать цитопротекторное действие [15, 17]. Активация этого пути способствует стабилизации клеточных мембран и подавлению апоптоза, индуцированного стрессом. Мы предполагаем, что ИПК, активируя PXR в клетках слизистой кишечника и костного мозга, может повышать их устойчивость к побочным эффектам химиотерапии (мукозит, миелосупрессия), позволяя поддерживать более интенсивный или про-

должительный режим лечения [18]. Эта гипотеза согласуется с отсутствием признаков системной токсичности в нашем эксперименте.

*Прямое влияние на клеточный гомеостаз и апоптоз*

Помимо рецептор-опосредованных эффектов, ИПК обладает выраженными антиоксидантными свойствами, не проявляя прооксидантной активности в физиологических условиях. Известно, что цитотоксическое действие многих химиопрепаратов, включая оксалиплатин, частично опосредовано индукцией окислительного стресса в опухолевых клетках. Можно предположить, что ИПК, модулируя редокс-статус, может усиливать этот проапоптотический сигнал в опухолевых клетках, одновременно защищая нормальные ткани [19]. Этот баланс между прооксидантным действием в опухоли (в комбинации с химиопрепаратами) и антиоксидантной защитой здоровых клеток требует дальнейшего изучения [20, 21].

Таким образом, наблюдаемое потенцирование противоопухолевой активности, вероятно, является результатом сложного взаимодействия нескольких механизмов: модуляции иммунного и воспалительного ответа через AhR, цитопротекции здоровых тканей через PXR/ACBP-путь и возможного влияния на окислительный стресс. Важно подчеркнуть, что выявленный эффект носит предварительный характер ввиду небольшого размера выборки. Для подтверждения предложенных механизмов необходимы дальнейшие исследования, включающие оценку экспрессии генов-мишеней AhR/PXR, анализ инфильтрации опухоли иммунными клетками и прямое сравнение профилей окислительного стресса в опухолевой и нормальной тканях на фоне комбинированной терапии.

Важным ограничением работы является небольшой размер выборки: минимальная численность группы составила 7. Это снизило статистическую мощность анализа, поэтому выводы носят предварительный характер и требуют подтверждения в исследованиях с более крупными выборками. Тем не менее выявленные тенденции могут быть полезны для формирования гипотез в будущих работах.

**Заключение**

Проведенное на модели подкожных ксенотрансплантатов КРР CT26 исследование демонстрирует, что ИПК обладает потенциалом в качестве адъювантного средства к стандартной химиотерапии, усиливая противоопухолевую активность 5-FU и OXA. Полученные данные об эффективности комбинированной терапии на данной экспериментальной модели создают основу для дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов выявленного синергизма, оптимизацию режимов дозирования и оценку эффективности при других типах опухолей и путях введения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Иванов С.А., Комаров Ю.И., Шахзадова А.О., Михайлов И.А., Омельяновский В.В.* Результаты эпидемиологического мониторинга заболеваемости, смертности, распространенности злокачественных новообразований на основе действующего государственного ракового регистра. Менеджер здравоохранения. 2024;11: 39–51. [*Khailova Zh.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Komarov Yu.I., Shakhzadova A.O., Mikhailov I.A., Omelyanovsky V.V.* Results of epidemiological monitoring of morbidity, mortality, prevalence of malignant neoplasms based on the current state cancer registry. Manager Zdravoochranenia. 2024; 11: 39–51. (in Russian)]. doi: 10.21045/1811-0185-2024-11-39-51. EDN: DFKZBO.

2. *Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н.* Современные прогностические факторы при колоректальном раке. Колопроктология. 2021; 20(2): 42–49. [*Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O., Poluektov S.I., Dashkov A.V., Gudtskova T.N.* Prognostic factors in colorectal cancer. Coloproctology. 2021; 20(2): 42–49. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49. EDN: OUYFXI.

3. *Калмыкова Э.О., Ищенко Р.В., Стукалова О.Ю., Филимонов Д.А.* Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 20–28. [*Kalmykova E.O., Ishchenko R.V., Stukalova O.Yu., Filimonov D.A.* Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 20–28. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-3. EDN: CCTLUM.

4. *Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д., Зяблицкая Е.Ю.* Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). Колопроктология. 2023; 22(2): 160–71. [*Maksimova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D., Zyablitska E.Yu.* Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular subtypes and cellular mechanisms of therapy resistance (analytical review). Coloproctology. 2023; 22(2): 160–71. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171. EDN TWZBRV.

5. *Sári Z., Mikó E., Kovács T., Jankó L., Csonka T., Lente G., Sebő É., Tóth J., Tóth D., Árkosy P., Boratkó A., Ujlaki G., Török M., Kovács I., Szabó J., Kiss B., Méhes G., Goedert J.J., Bai P.* Indolepropionic Acid, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Properties in Breast Cancer by Activating AHR and PXR Receptors and Inducing Oxidative Stress. Cancers (Basel). 2020; 12(9): 2411. doi: 10.3390/cancers12092411.

6. *Sehgal R., Ilha M., Vaittinen M., Kaminska D., Männistö V., Kärjä V., Tuomainen M., Hanhineva K., Romeo S., Pajukanta P., Pihlajamäki J., de Mello V.D.* Indole-3-Propionic Acid, a Gut-Derived Tryptophan Metabolite, Associates with Hepatic Fibrosis. Nutrients. 2021; 13(10): 3509. doi: 10.3390/nu13103509.

7. *Li W., Deng Y., Chu Q., Zhang P.* Gut microbiome and cancer immunotherapy. Cancer Lett. 2019; 447: 41–47. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.015.

8. *Ou B., Zhao J., Guan S., Lu A.* Survival of Colorectal Cancer in Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2016; 61(3): 881–89. doi: 10.1007/s10620-015-3940-1.

9. *Jonker J.W., Liddle C., Downes M.* FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2012; 130(3-5): 147–58. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012.

10. *Sári Z., Mikó E., Kovács T., Jankó L., Csonka T., Lente G., Sebő É., Tóth J., Tóth D., Árkosy P., Boratkó A., Ujlaki G., Török M., Kovács I., Szabó J., Kiss B., Méhes G., Goedert J.J., Bai P.* Indolepropionic Acid, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Properties in Breast Cancer by Activating AHR and PXR Receptors and Inducing Oxidative Stress. Cancers (Basel). 2020; 12(9): 2411. doi: 10.3390/cancers12092411.

11. *Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Шатова О.П., Апполонова С.А., Москалева Н.Е., Румянцев С.А., Шестопалов А.В.* Метаболизм триптофана при различном эффекте иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1/PD-L1. Успехи молекулярной онкологии. 2022; 9(2): 89–96. [*Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Novikova I.A., Maksimov A.Yu., Shatova O.P., Appolonova S.A., Moskaleva N.E., Rumyantsev S.A., Shestopalov A.V.* Metabolism of tryptophan in non-small lung cancer patients with different effect of PD-1/PD-L1 inhibitors immunotherapy. Advances in Molecular Oncology 2022; 9(2): 89–96. (in Russian.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-89-96. EDN: LKDLUM.

12. *Лукбанова Е.А., Заикина Е.В., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Филиппова С.Ю., Златник Е.Ю., Волкова А.В., Курбанова Л.З., Ходакова Д.В., Каймакчи Д.О., Лазутин Ю.Н., Шевченко А.Н., Пандова О.В.* Оценка противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7трихлор-1,3-трополона на подкожных ксенографтах культуры опухолевых клеток А-549. Альманах клинической медицины. 2021; 49(6): 396–404. [*Lukbanova E.A., Zaikina E.V., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Filippova S.Yu., Zlatnik E.Yu., Volkova A.V., Kurbanova L.Z., Khodakova D.V., Kaymakchi D.O., Lazutin Ju.N., Shevchenko A.N., Pandova O.V.* Assessment of an antitumor effect of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in A-549 tumor cell subcutaneous xenografts. Almanac of Clinical Medicine. 2021; 49(6): 396–404. (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-021. EDN: ZVCWFZ.

13. *Европейская конвенция* о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: [заключена в Страсбурге 18 марта 1986 г.]. [ETS № 123]. Совет Европы. [*European Convention* for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes: [Strasbourg, 18 March 1986]. [ETS No. 123]. Council of Europe. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.03.2026]. URL: https://www.msu.ru/bioetika/doc/konv.doc.

14. *Venkateswaran N., Garcia R., Lafita-Navarro M.C., Hao Y.H., Perez-Castro L., Nogueira P.A.S., Solmonson A., Mender I., Kilgore J.A., Fang S., Brown I.N, Li L., Parks E., Lopes Dos Santos I., Bhaskar M., Kim J., Jia Y., Lemoff A., Grishin N.V., Kinch L., Xu L., Williams N.S., Shay J.W., DeBerardinis R.J., Zhu H., Conacci-Sorrell M.* Tryptophan fuels MYC-dependent liver tumorigenesis through indole 3-pyruvate synthesis. Nat Commun. 2024; 15(1): 4266. doi: 10.1038/s41467-024-47868-3.

15. *Flannigan K.L., Nieves K.M., Szczepanski H.E., Serra A., Lee J.W., Alston L.A., Ramay H., Mani S., Hirota S.A.* The Pregnane X Receptor and Indole-3-Propionic Acid Shape the Intestinal Mesenchyme to Restrain Inflammation and Fibrosis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023; 15(3): 765–95. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.10.014.

16. *Owe-Larsson M., Drobek D., Iwaniak P., Kloc R., Urbanska E.M., Chwil M.* Microbiota-Derived Tryptophan Metabolite Indole-3-Propionic Acid-Emerging Role in Neuroprotection. Molecules. 2025; 30(17): 3628. doi: 10.3390/molecules30173628.

17. *Xiao H.W., Cui M., Li Y., Dong J.L., Zhang S.Q., Zhu C.C., Jiang M., Zhu T., Wang B., Wang H.C., Fan S.J.* Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid protects against radiation toxicity via retaining acyl-CoA-binding protein. Microbiome. 2020; 8(1): 69. doi: 10.1186/s40168-020-00845-6.

18. *Kim C.S., Jung S., Hwang G.S., Shin D.M.* Gut microbiota indole-3-propionic acid mediates neuroprotective effect of probiotic consumption in healthy elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial and in vitro study. Clin Nutr. 2023; 42(6): 1025–33. doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.001.

19. *Li J., Zhang L., Wu T., Li Y., Zhou X., Ruan Z.* Indole-3-propionic Acid Improved the Intestinal Barrier by Enhancing Epithelial Barrier and Mucus Barrier. J Agric Food Chem. 2021; 69(5): 1487–95. doi: 10.1021/acs.jafc.0c05205.

20. *Jia D., Kuang Z., Wang L.* The role of microbial indole metabolites in tumor. Gut Microbes. 2024; 16(1): 2409209. doi: 10.1080/19490976.2024.2409209.

21. *Pi Z., Liu W., Mao W.* One size might fit all: Indole-3-propionic acid potentiates pan-cancer immunotherapy. Cell Host Microbe. 2024; 32(5): 627–30. doi: 10.1016/j.chom.2024.03.011.

Поступила/Received 05.12.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 12.03.2026
Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лысенко Даниил Александрович**, аспирант отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0009-0006-7552-7618.

**Колесников Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, колопроктолог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9979-4095.

**Галина Анастасия Владимировна**, младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0001-7823-3865.

**Владимирова Любовь Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-4822-5044.

**Шевченко Алексей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9468-134X.

**Ходакова Дарья Владиславовна**, научный сотрудник Испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-3753-4463.

**Кузнецова Марина Александровна**, патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-0421-8624.

**Шульга Анна Александровна**, младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0009-0006-1125-2897.

**Власов Сергей Николаевич**, студент лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-3289-8436.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Лысенко Даниил Александрович:** написание статьи.

**Колесников Владимир Евгеньевич:** разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Галина Анастасия Владимировна:** сбор материала исследования.

**Владимирова Любовь Юрьевна:** разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, редактирование статьи.

**Шевченко Алексей Николаевич:** анализ научной работы, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание статьи.

**Ходакова Дарья Владиславовна:** сбор материала исследования, научное редактирование.

**Кузнецова Марина Александровна:** редактирование статьи, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Шульга Анна Александровна:** статистическая обработка данных.

**Власов Сергей Николаевич:** сбор материала исследования.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***

*Исследование было проведено в рамках государственного задания № 124022100044-2 «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях in vitro и in vivo» (TKIQ-2024-0003).*

***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Соответствие принципам этики***

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии (Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-линия, 63), протокол № 6/224 от 10.09.24.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Daniel A. Lysenko,** Postgraduate, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0009-0006-7552-7618.
**Vladimir E. Kolesnikov,** MD, DSc, Coloproctologist, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9979-4095.
**Anastasia V. Galina,** Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-7823-3865.
**Lyubov Yu. Vladimirova,** MD, DSc, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4822-5044.
**Alexey N. Shevchenko,** MD, DSc, Professor, Head of the Urologic Oncology Department, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9468-134X.
**Daria V. Khodakova,** Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3753-4463.
**Marina A. Kuznetsova,** MD, Pathologist, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0421-8624.
**Anna A. Shulga,** Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0009-0006-1125-2897.
**Sergey N. Vlasov,** student, Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 000-0003-3289-8436.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Daniel A. Lysenko:** manuscript writing.
**Vladimir E. Kolesnikov:** study concept, general project management, manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Anastasia V. Galina:** data collection.
**Lyubov Yu. Vladimirova:** study concept, general project management, editing of the manuscript.
**Alexey N. Shevchenko:** analysis of scientific work, statistical data processing, literature review, manuscript writing.
**Daria V. Khodakova:** collection of research material, scientific editing.
**Marina A. Kuznetsova:** editing of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Anna A. Shulga:** statistical data processing.
**Sergey N. Vlasov:** collecting research material.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***

*The study was conducted within the framework of the state task No. 124022100044-2 "Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrecting properties in in vitro and in vivo models" (TKIQ-2024-0003).*

***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

***Compliance with Ethical Standards***

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of National Medical Research Center of Oncology (63, 14-liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia), protocol No. 6/224 dated September 10, 2024.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-62-73
УДК: 616-006.6:576.3:549.746.12]-092.9

CC BY 4.0

Для цитирования: *Богданов А.А., Богданов Ан.А., Бурдаков В.С., Митусова К.А., Моисеенко В.М.* Противоопухолевые эффекты внеклеточного ощелачивания: гидрокарбонат натрия модулирует функцию митохондрий, динамику лизосом и миграционную активность опухолевых клеток. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 62–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-62-73
For citation: *Bogdanov A.A., Bogdanov An.A., Burdakov V.S., Mitusova K.A., Moiseyenko V.M.* Antitumor effects of extracellular alkalization: sodium bicarbonate modulates mitochondrial function, lysosomal dynamics and migration activity of cancer cells. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 62–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-62-73

# ANTITUMOR EFFECTS OF EXTRACELLULAR ALKALIZATION: SODIUM BICARBONATE MODULATES MITOCHONDRIAL FUNCTION, LYSOSOMAL DYNAMICS AND MIGRATION ACTIVITY OF CANCER CELLS

**A.A. Bogdanov, An.A. Bogdanov, V.S. Burdakov, K.A. Mitusova, V.M. Moiseyenko**

Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological)
build. 68A, lit. A, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

**Abstract**

Tumor microenvironment acidity represents a fundamental hallmark of cancer that promotes tumor progression, invasion, immune evasion, and treatment resistance. **Objective.** This study investigates the antitumor mechanisms of sodium bicarbonate-induced alkalization on mouse colon adenocarcinoma CT26 cells and human melanoma cells. **Material and Methods.** Cells were treated with varying sodium bicarbonate concentrations (50–119 mM) to assess effects on viability, metabolism, migration, and cell death pathways. **Results.** Results demonstrated immediate concentration-dependent extracellular pH elevation that decreased after 24 hours due to metabolic adaptation. Both cell lines exhibited dose-dependent cytotoxicity with an IC50 of approximately 80–90 mM, yet minimal apoptosis was detected via Annexin V/PI staining, suggesting alternative cell death mechanisms. Sodium bicarbonate significantly impaired cellular migration in wound healing assays, coinciding with mitochondrial depolarization as evidenced by reduced Mito Red fluorescence. Metabolic analysis revealed increased consumption of glucose and glutamine alongside elevated lactate production, indicating metabolic reprogramming in response to alkalization stress. While lysosomal accumulation increased with treatment (measured by Lyso Green), canonical autophagy markers (LC3B and p62) showed no significant changes, suggesting classical autophagy pathways are not primarily involved. **Conclusion.** These findings indicate that sodium bicarbonate-induced alkalization triggers tumor cell death through mechanisms beyond conventional apoptosis and autophagy, potentially involving lysosome-mediated cell death or alkaliptosis. The study provides mechanistic insights supporting sodium bicarbonate as a potential adjuvant therapy that targets the tumor microenvironment's acidity, with implications for enhancing conventional cancer treatments through pH modulation. Further research is needed to fully elucidate the precise cell death pathways involved.

**Key words: sodium bicarbonate, tumor cells, mitochondrial depolarization, migration, lysosomal accumulation, cell death.**

**Богданов Алексей Александрович,** a.bogdanov@oncocentre.ru

# ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ОЩЕЛАЧИВАНИЯ: ГИДРОКАРБОНАТ НАТРИЯ МОДУЛИРУЕТ ФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ, ДИНАМИКУ ЛИЗОСОМ И МИГРАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

**А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.С. Бурдаков, К.А. Митусова, В.М. Моисеенко**

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А

**Аннотация**

Кислотность микроокружения опухоли представляет собой фундаментальный признак рака, способствующий прогрессированию опухоли, инвазии, уклонению от иммунного ответа и устойчивости к лечению. **Цель исследования –** изучение противоопухолевых механизмов ощелачивания гидрокарбонатом натрия на клетках аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 и меланомы человека. **Материал и методы.** Клетки подвергали воздействию различных повышенных концентраций гидрокарбоната натрия (50–119 мМ) с целью оценки его влияния на жизнеспособность, метаболизм, миграцию и пути клеточной гибели. **Результаты.** Результаты показали немедленное повышение значений внеклеточного pH, зависящее от концентрации гидрокарбоната натрия, с последующим их понижением через 24 ч вследствие метаболической адаптации. Обе линии клеток демонстрировали дозозависимую цитотоксичность с концентрацией полумаксимального ингибирования примерно 80–90 мМ, при этом уровень апоптоза, определённый с помощью окрашивания Annexin V/PI, был минимален, что указывает на альтернативные механизмы клеточной гибели. Гидрокарбонат натрия значительно нарушал миграцию клеток в тестах по восстановлению монослоя и вызывал деполяризацию митохондрий, подтверждённую снижением флуоресценции зонда Mito Red. Метаболический анализ выявил повышенное потребление глюкозы и глутамина на фоне увеличенного образования лактата, что свидетельствует о метаболическом перепрограммировании в ответ на стресс ощелачивания. Несмотря на увеличение накопления лизосом, определенное с помощью зонда Lyso Green, классические маркеры аутофагии (LC3B и p62) не показали значимых изменений, свидетельствуя о том, что традиционные пути аутофагии не играют ведущей роли. **Заключение.** Полученные данные указывают на то, что ощелачивание гидрокарбонатом натрия индуцирует гибель опухолевых клеток посредством механизмов, выходящих за рамки классического апоптоза и аутофагии, возможно включая лизосом-зависимую смерть или алкалиптоз. Исследование дает механистическое обоснование потенциала гидрокарбоната натрия в качестве потенциальной адъювантной терапии, направленной на кислотность микроокружения опухоли, с перспективой повышения эффективности традиционных методов лечения рака через модуляцию pH. Для полного понимания задействованных путей клеточной гибели необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова: гидрокарбонат натрия, опухолевые клетки, деполяризация митохондрий, миграция, лизосомальное накопление, гибель клеток.**

## Introduction

Among the various biochemical characteristics of the tumor microenvironment (TME), acidity has emerged as a fundamental hallmark of cancer that significantly influences tumor biology and treatment outcomes [1, 2]. Tumor cells exhibit the inverted pH gradient phenomenon, where the extracellular space becomes acidic (pHe ~6.4–7.1) while maintaining a relatively alkaline intracellular pH (pHi ~7.1–7.8), in contrast to normal tissues [3, 4]. The acidic TME arises primarily due to metabolic reprogramming, notably the Warburg effect, whereby cancer cells preferentially utilize glycolysis leading to excess lactic acid and proton accumulation despite adequate oxygen supply [1, 5]. The acidic TME promotes tumor cell proliferation, invasion, immune evasion, and resistance to chemotherapy and radiotherapy, thus posing a significant challenge in cancer treatment [1–3, 6].

Targeting tumor acidity through alkalization therapy has emerged as a promising complementary strategy to conventional cancer therapies. Buffering extracellular acidity can restore pH homeostasis and impair tumor progression by modulating cancer cell metabolism and improving the efficacy of chemotherapeutic agents, especially weakly basic drugs whose intracellular uptake is hindered by ion trapping in acidic conditions [1, 7–11]. Sodium bicarbonate ($NaHCO_3$), a clinically established and cost-effective buffering agent, has demonstrated potential in preclinical models and clinical settings to elevate tumor extracellular pH (pHe), reduce metastasis, enhance tumor sensitivity to therapy, and improve survival outcomes [7–9, 12–24].

For instance, intraperitoneal perfusion with sodium bicarbonate significantly prolonged survival in murine Ehrlich ascites carcinoma models and showed promising clinical outcomes in malignant ascites associated with ovarian cancer resistant to chemotherapy [7]. Also the clinical study ChiCTR-IOR-14005319 found that adding local 5 % sodium bicarbonate to transarterial chemoembolization (TACE) in large-focal hepatocellular carcinoma increased the objective response rate to 100 %, compared to 44.4 % in a nonrandomized and 63.6 % in a randomized conventional TACE cohort [13]. In the recently published real-world study (ChiCTR-ONC-17013416) involving 413 patients with hepatocellular carcinoma (9.7 % early-stage, 7.0 % intermediate-stage, and 83.3 % advanced-stage), bicarbonate-integrated TACE achieved an objective response rate of 99.01 %, including complete responses in 72.77 % of cases [25].

The mechanisms underlying the antitumor effects of sodium bicarbonate appear multifaceted. It is hypothesized that beyond neutralizing extracellular acidity, sodium bicarbonate affects intracellular pH dynamics, interferes with lactate-proton cotransport via monocarboxylate transporters, and potentially induces a novel form of cell death known as "alkaliptosis" [1, 7]. Additionally, by reversing the inhibitory effects of lactic acid on T-cells, sodium bicarbonate can potentially re-energize metabolically impaired immune cells within the TME [26]. Moreover, despite promising preclinical and clinical findings, the direct effects of sodium bicarbonate on specific cancer cell lines in vitro have not yet been fully elucidated. A recent study demonstrates that sodium bicarbonate induces cytotoxicity in ovarian cancer cells and inhibits their migration and invasion *in vitro*. When combined with Olaparib, sodium bicarbonate significantly potentiates the anticancer effects [27]. Another study demonstrated that sodium bicarbonate-induced alkalinization disrupted mitochondrial function and elevated adenosine monophosphate (AMP) levels, initially triggering autophagy but ultimately inhibiting it under alkaline conditions, thus promoting cell death [28].

In this study, we examined the effects of sodium bicarbonate on mouse colon adenocarcinoma CT26 cells and human melanoma cells cultured *in vitro* to assess its impact on critical cancer cell behaviors. Specifically, we aimed to characterize how extracellular alkalization influenced cell viability, proliferation, apoptosis, glucose and migration, thereby elucidating potential mechanisms through which tumor alkalization may exert anti-cancer effects. The findings are intended to inform the development of novel pharmacological approaches targeting tumor acidity within the tumor microenvironment to enhance cancer treatment efficacy.

## Material and Methods

### *Reagents and Cell Culture*

Mouse adenocarcinoma CT26 cells (ATCC Number: CRL-2638) and a primary adhesive melanoma cell line derived from a patient tumor (own collection) were used in this study. Both cell lines were maintained in a humidified incubator at 37 °C with 5 % $CO_2$. CT26 cells were cultured in RPMI-1640 medium (PanEco, Russia or Servicebio, China), while melanoma cells were cultured in DMEM/F12 medium (PanEco, Russia). Both media were supplemented with 10 % fetal bovine serum (FBS) and 50 μg/mL gentamicin (PanEco, Russia). To adjust the pH and alkalize the culture medium, a 4 % sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) solution (Sigma-Aldrich, Germany) was added to the complete medium to achieve the desired sodium bicarbonate concentration, taking into account the baseline bicarbonate content present in RPMI-1640 (0.024 M) and DMEM/F12 (0.028 M).

### *Culture Medium pH Measurements*

The pH of the culture medium was determined indirectly by analyzing changes in the spectral properties of phenol red, the pH indicator present in the medium. Phenol red exhibits distinct absorption maxima at wavelengths of 435 nm, 450 nm, and 560 nm, which vary depending on the pH. The absorption ratios at these wavelengths were used to generate a calibration curve for titration and to calculate the precise pH of the culture medium. For calibration, the pH of the medium was directly measured using an AB33PH-F pH meter equipped with an ST310 electrode (Ohaus, USA) or an FP20-TRIS pH meter fitted with an LE420 electrode (Mettler Toledo, Switzerland). Optical density readings were obtained using either an EnSpire Multilabel Plate Reader (PerkinElmer, USA) or a NanoPhotometer NP80 spectrophotometer (Implen, Germany).

### *Cytotoxicity Assay*

To assess cell viability, cells were seeded at a density of $1 \times 10^5$ cells per well in 24-well plates (SPL, Korea) two days prior to the start of the experiment. At the start of the experiment, the culture medium in each well was completely replaced with fresh medium containing varying concentrations of sodium bicarbonate. Cell viability and death pathways were analyzed by flow cytometry using a Longcyte cytometer (Challenbio, China). Total cell concentration was determined by dividing the total number of recorded events by the sample volume. The number of viable cells was calculated by multiplying the total cell concentration by the percentage of cells negative for PI and annexin V-FITC staining. Apoptosis and necrosis were evaluated using the Annexin V-FITC/PI apoptosis detection kit (Servicebio, China) following the manufacturer's protocol. Flow cytometry results were analyzed using FlowJo X 10.0.7r2 software (BD Biosciences, USA).

### *Wound Healing Assay*

The wound healing assay was performed to evaluate the migratory capacity of cells and their ability to repair a scratched monolayer. Cells were seeded in 24-well plates and cultured until reaching full confluence

(100 %). A uniform linear scratch ("wound") was then created in the center of each well's monolayer using a sterile 100-μL pipette tip. To remove detached cells and debris resulting from the scratch, wells were gently washed twice with phosphate-buffered saline (PBS). Fresh culture medium containing the specified sodium bicarbonate concentrations was added to experimental wells, while control wells received medium with baseline bicarbonate levels corresponding to RPMI-1640 (0.024 M) or DMEM/F12 (0.028 M). Images of the wound area were captured immediately after scratching (0 h) and at subsequent time points up to 48 h using the JuLI Stage automated live-cell imaging system (NanoEntek, South Korea). Cell migration was quantified by measuring the wound area at each time point using ImageJ software. Results were expressed as the percentage of wound closure relative to the initial wound area at 0 h.

### *Metabolite Consumption and Production Measurements*

To quantify glucose, glutamine, and lactate concentrations in the culture medium, cells were seeded at a density of $1\times10^5$ cells per well in 24-well plates and cultured for 48 hours. Prior to the experiment, the culture medium was completely replaced with fresh medium containing the specified sodium bicarbonate concentrations. Metabolite concentrations in the medium were measured using an M-1000 Bioprocess Biochemistry Analyzer (Siemanbio, China) after 24 hours of incubation. Consumption or production rates of metabolites were calculated per $10^6$ viable cells by determining the difference in metabolite concentration between two time points normalized to the average number of live cells during that interval. Viable cell counts were obtained using a Luna-II automated cell counter (Logos Biosystems, South Korea).

### *Autophagy flow cytometry studies*

For flow cytometric analysis of autophagy, cells were seeded in 24-well plates at a density of $3\times10^4$ to $5\times10^4$ cells per well, 48 hours prior to the experiment, and maintained under the previously described culture conditions. On the day of the experiment, the culture medium was completely replaced with fresh medium containing the designated concentrations of sodium bicarbonate. Cells were then incubated for 24 hours. Autophagy activity was assessed by intracellular staining of the autophagy-related proteins LC3B and SQSTM1/p62. Cells were fixed, permeabilized, and incubated with primary antibodies targeting LC3B (AF4650, Affinity Bioscience, China) and SQSTM1/p62 (AF5384, Affinity Bioscience, China), followed by incubation with corresponding fluorophore-conjugated secondary antibodies (FNSA-0031, Fine Biotech Co., Ltd., China) according to the manufacturers' protocols. Flow cytometry data acquisition was performed, and subsequent analysis was carried out using FlowJo software version X 10.0.7r2 (BD Biosciences, USA). Autophagy markers were quantified based on fluorescence intensity profiles to evaluate autophagic activity under different experimental conditions.

### *Mitochondrial Polarization and Lysosome Studies*

Fluorescence microscopy was employed to assess changes in mitochondrial membrane potential and lysosomal fluorescence intensity in response to medium alkalization in cell lines. Cells were seeded in 24-well plates at a density of $5\times10^4$ cells per well and cultured for 48 hours under standard conditions. Prior to the experiment, the culture medium was completely replaced with freshly prepared medium containing the designated sodium bicarbonate concentrations, and the cells were incubated for 4 hours to allow equilibration. Subsequently, cells were stained with fluorescent probes according to the respective manufacturers' protocols: Lyso Green (Lumiprobe, Russia) for lysosomal labeling, Mito Red CMXRos (Lumiprobe, Russia) for assessing mitochondrial membrane potential, and Hoechst 33342 (Lumiprobe, Russia) for nuclear staining as a reference. As a positive control for mitochondrial membrane depolarization, cells were treated with carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP) (Elabscience, USA) following the manufacturer's instructions. CCCP disrupts mitochondrial membrane potential, serving to validate the sensitivity and specificity of the mitochondrial assay. Fluorescence imaging was performed using the JuLI Stage automated live-cell imaging system (NanoEntek, South Korea). Quantitative analysis of fluorescence intensity from mitochondrial and lysosomal dyes was conducted using ImageJ software, with signal normalization applied as necessary to facilitate comparison across conditions.

### *Statistical Analysis*

All experiments were conducted with a minimum of three independent biological replicates to ensure reproducibility and reliability of the results. Each measurement within the experiments was performed in triplicate or more to account for technical variability. Statistical analyses were performed using a combination of software tools, including Excel2016 (Microsoft Corporation, USA) and OriginLab2019b (OriginLab Corporation, USA), as well as other specialized software packages referenced earlier in the Methods section. Quantitative data are presented as mean ± standard deviation (SD) unless otherwise specified. Group comparisons were performed using statistical tests selected based on data distribution and experimental design. Normality was assessed with the Shapiro–Wilk test. Parametric tests, such as the Student's t-test, were applied to normally distributed data, while the nonparametric Mann–Whitney U test was used for non-normally distributed data. A $p\text{-value}<0.01$ was considered statistically significant.

**Results**

Our experimental results demonstrated a clear, concentration-dependent alkalization of the culture medium following sodium bicarbonate treatment. Specifically, we observed a progressive increase in extracellular pH correlating with rising sodium bicarbonate concentrations, measured immediately after treatment (Figure 1 A, B). However, after 24 hours, the pH of the culture medium decreased slightly more pronouncedly than in control samples of cells cultured in unmodified medium. This pH reduction is attributed to dynamic shifts in cellular metabolic activity in response to alkalization-induced stress.

Under elevated pH conditions, both CT26 and human melanoma cells exhibited altered metabolic profiles characterized by increased consumption of key nutrients, including glucose and glutamine, alongside enhanced lactate production (Figure 1 C, D). These metabolic changes likely reflect an adaptive cellular response aimed at maintaining energy production and redox homeostasis in the response to the elevated extracellular pH. The increased lactate secretion contributes substantially to the acidification of the medium observed at 24 hours, effectively counteracting the initial bicarbonate-induced alkalinization.

In accordance with these metabolic alterations, increased concentrations of sodium bicarbonate induced dose-dependent cytotoxic and/or antiproliferative effects in both CT26 and human melanoma cell lines. It should be noted that the addition of sodium chloride to the culture medium to achieve an equivalent increase in theoretical osmolarity as those induced by sodium bicarbonate – but without altering pH – did not result in any significant cytotoxic effect (data not shown). The half-maximal sodium bicarbonate inhibitory concentration (IC50) was estimated at approximately 80–90 mM for both cell types, indicating a comparable sensitivity to alkalization stress (Figure 2 A, B). Notably, flow cytometric analysis of apoptotic markers revealed that the proportion of cells positive for Annexin V alone or in combination with propidium iodide (Annexin V/PI) remained minimal at both early (4-hour) and later (24-hour) timepoints (Figure 2 C, D). These findings suggest that the cytotoxic response

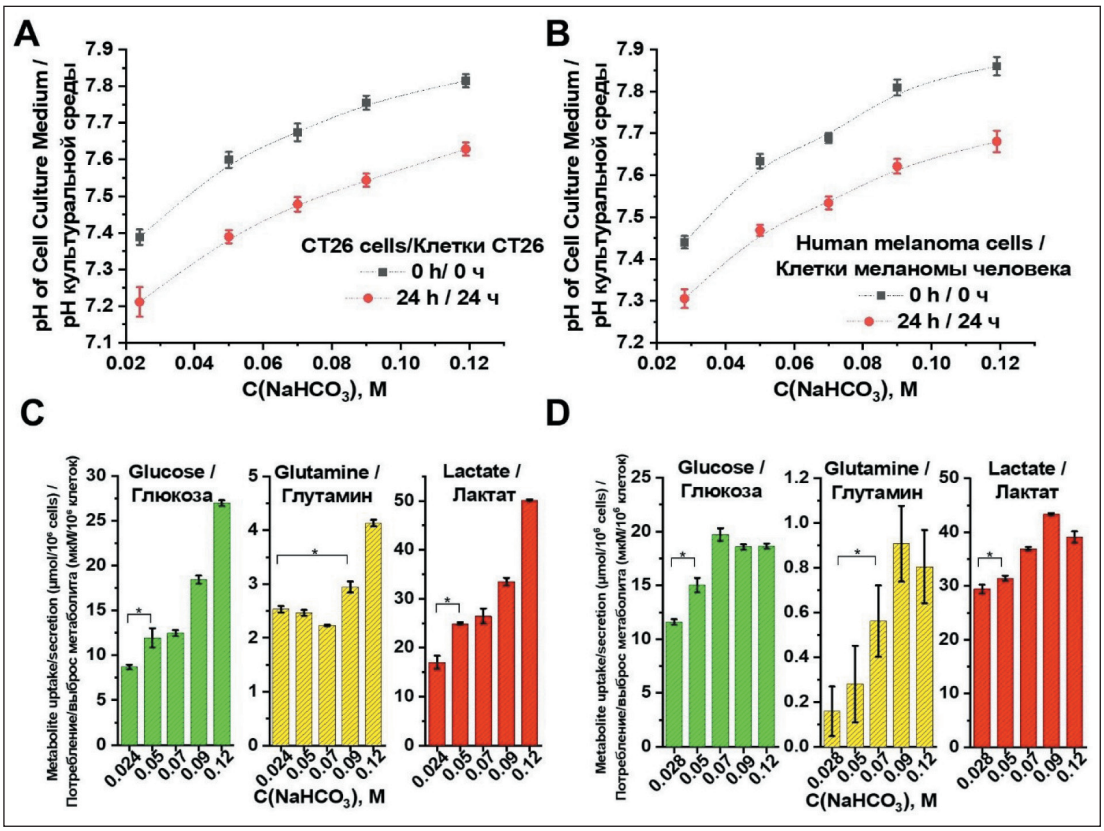



Fig. 1. Effects of sodium bicarbonate treatment on culture medium pH and cellular metabolism in CT26 and melanoma cells. Changes in culture medium pH for CT26 (A) and melanoma cells (B) measured immediately (0 h) and after 24 hours of incubation with varying concentrations of sodium bicarbonate. Quantification of glucose and glutamine uptake, as well as lactate secretion (μmol/106 cells), in CT26 (C) and melanoma cells (D) following 24-hour exposure to different sodium bicarbonate concentrations.
Notes: data are presented as mean ± standard deviation; * – p<0.01 versus corresponding control group; created by the authors
Рис. 1. Влияние гидрокарбоната натрия на pH культуральной среды и клеточный метаболизм в клетках CT26 и меланомы. Изменения pH культуральной среды для клеток CT26 (A) и меланомы (B), измеренные сразу (0 ч) и после 24 ч инкубации с различными концентрациями гидрокарбоната натрия (C, D). Количественная оценка потребления глюкозы и глутамина, а также секреции лактата (мкмоль/$10^6$ клеток) в клетках CT26 (C) и меланомы (D) после 24-часового воздействия различных концентраций гидрокарбоната натрия. Примечания: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия значимы по сравнению с соответствующей контрольной группой (p<0,01); рисунок выполнен авторами

is primarily driven by mechanisms other than classical apoptosis, such as proliferation arrest or necrosis, under sustained alkalized conditions.

Wound healing assays demonstrated that increasing sodium bicarbonate concentrations in the culture medium caused a pronounced and statistically significant reduction in the migratory capacity of both CT26 and human melanoma cells (Figure 3 A, B). Quantitative image analysis revealed a clear dose-dependent inhibition of wound closure throughout the assay, indicating that alkalization substantially impairs cellular motility mechanisms critical for migration and tissue repair. Considering the concurrent metabolic changes and reduced viability under alkaline conditions, we hypothesized that disturbances in cellular energy homeostasis may underlie these migratory defects.

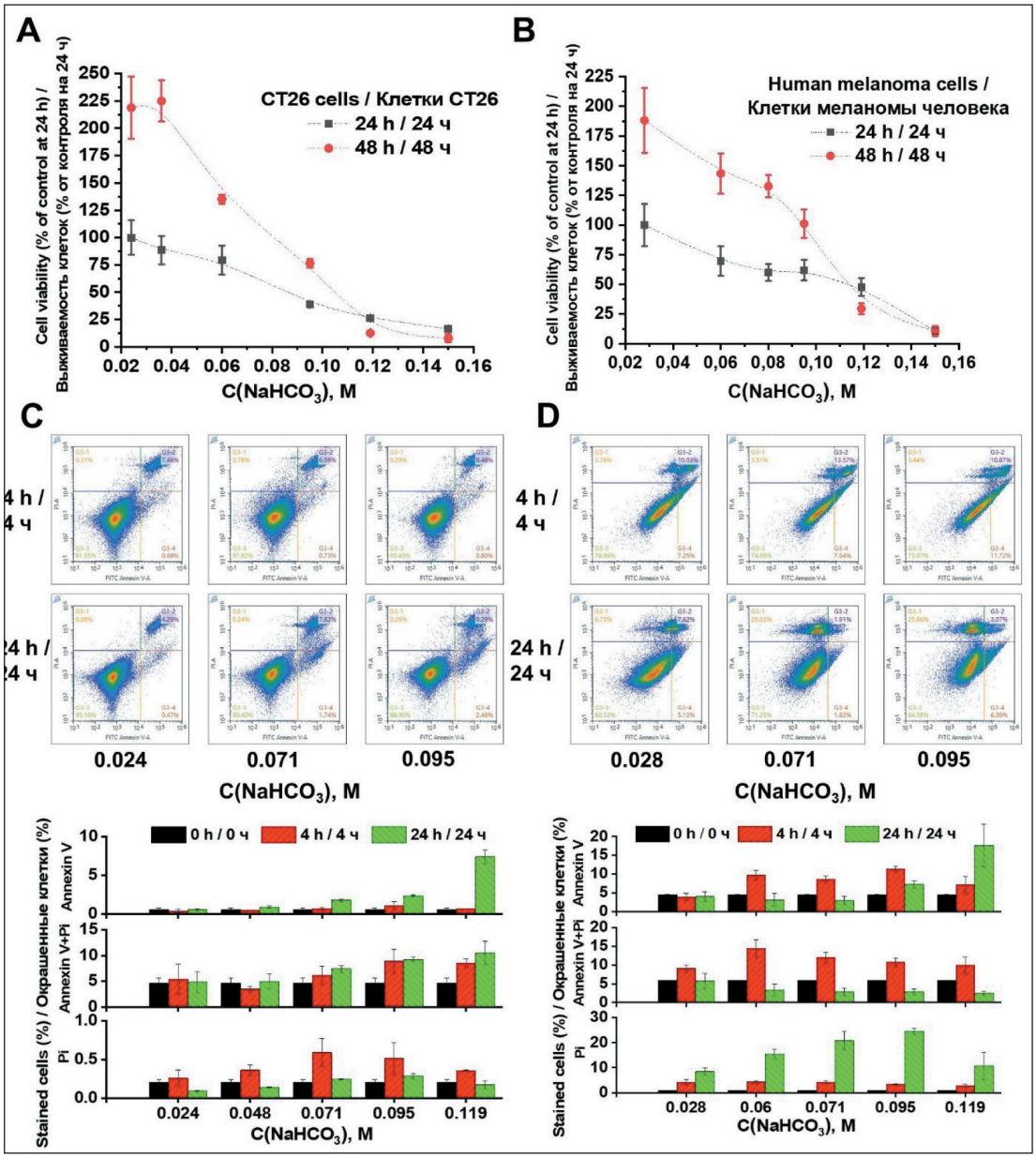



Fig. 2. Effects of sodium bicarbonate on cell viability and apoptosis in CT26 and melanoma cells. Cell viability of CT26 (A) and melanoma cells (B) following treatment with varying concentrations of sodium bicarbonate, assessed by flow cytometry (Control group- cell in unmodified medium at 24 h). Flow cytometric analysis of apoptotic markers in CT26 (C) and melanoma cells (D) using Annexin V staining alone and in combination with propidium iodide (Annexin V/PI) (Control group – cells in unmodified medium at 0 h).
Notes: data are presented as mean ± standard deviation; * – p<0.01 versus corresponding control group; created by the authors
Рис. 2. Влияние гидрокарбоната натрия на жизнеспособность клеток и апоптоз в клетках CT26 и меланомы. Жизнеспособность клеток CT26 (A) и меланомы (B) после обработки различными концентрациями гидрокарбоната натрия, оцененная методом проточной цитометрии (Контрольная группа – клетки в немодифицированной среде через 24 ч). Анализ маркеров апоптоза методом проточной цитометрии в клетках CT26 (C) и меланомы (D) с использованием окрашивания аннексином V в отдельности и в комбинации с йодидом пропидия (аннексин V/PI) (контрольная группа – клетки в немодифицированной среде на 0 ч). Примечания: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия значимы по сравнению с соответствующей контрольной группой (p<0,01); рисунок выполнен авторами

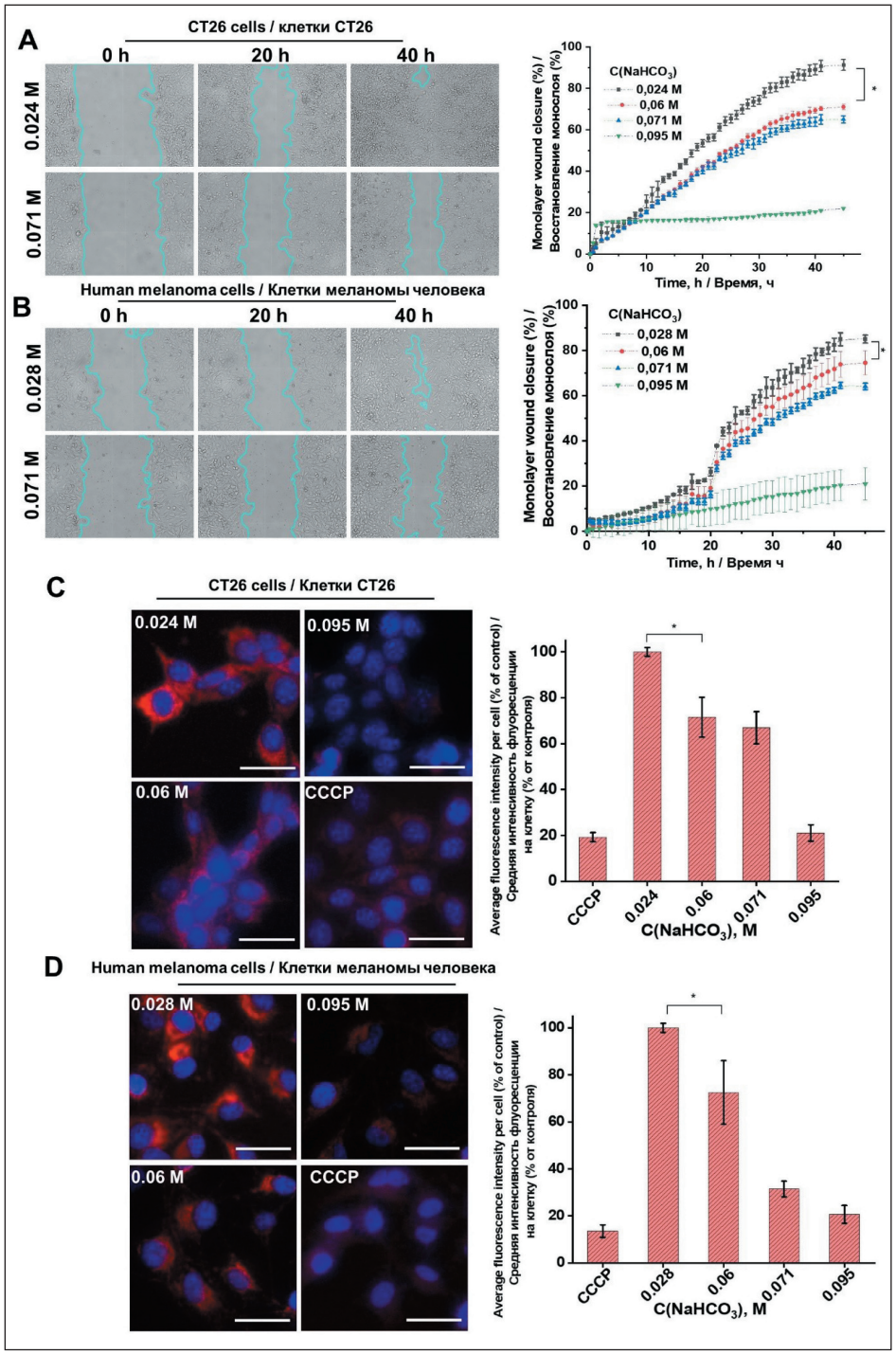



Fig. 3. Wound healing and mitochondrial polarization assays in CT26 and melanoma cells treated with sodium bicarbonate. Wound healing assays showing the migratory capacity of CT26 (A) and melanoma cells (B) after 48 hours incubation with sodium bicarbonate at concentrations ranging from 0.024 to 0.119 M. Fluorescence intensity of MitoRed CMXRos staining in CT26 (C) and melanoma cells (D) following 4-hour exposure to sodium bicarbonate (0.024 to 0.095 M). Mitochondria are shown in red and cell nuclei stained with Hoechst 33342 are shown in blue. Carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP) served as a positive control for mitochondrial membrane depolarization. Notes: scale bar = 50 μm; data are presented as mean ± standard deviation; * – p<0.01 versus corresponding control group; created by the authors

Рис. 3. Анализ восстановления монослоя и поляризации митохондрий в клетках CT26 и меланомы, обработанных гидрокарбонатом натрия. Результаты анализа восстановления монослоя, демонстрирующие миграционную способность клеток CT26 (A) и меланомы (B) после 48-часовой инкубации с гидрокарбонатом натрия в концентрациях от 0,024 до 0,119 М. Интенсивность флуоресценции окрашивания MitoRed CMXRos в клетках CT26 (C) и меланомы (D) после 4-часового воздействия гидрокарбоната натрия (0,024–0,095 М). Митохондрии показаны красным цветом, ядра клеток, окрашенные Hoechst 33342, – синим. Карбонилцианид м-хлорфенилгидразон (CCCP) использовался в качестве положительного контроля деполяризации митохондриальной мембраны. Примечания: масштабная линейка = 50 мкм; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия значимы по сравнению с соответствующей контрольной группой (p<0,01); рисунок выполнен авторами

To investigate this, we assessed mitochondrial membrane potential – a key indicator of mitochondrial health and cellular energetic status – using Mito Red staining combined with fluorescence microscopy. Per-cell fluorescence intensity was measured across multiple fields of view, providing single-cell resolution of mitochondrial polarization. This analysis revealed a robust, concentration-dependent decrease in Mito Red fluorescence intensity in both cell lines after sodium bicarbonate treatment (Figure 3 C, D), indicative of mitochondrial depolarization. This depolarization suggests compromised mitochondrial membrane integrity and potential dysfunction in the electron transport chain, likely resulting in impaired ATP synthesis. Impaired energy production may adversely affect cytoskeletal organization and signaling pathways necessary for cell motility, thereby explaining the diminished migration observed in the wound healing assays under alkalized conditions.

Building on these findings and in accordance with previous reports indicating that extracellular alkalization can disrupt mitochondrial function and induce autophagic responses [28], we further explored autophagic activity in treated cells. Using fluorescence microscopy with the lysosome-specific dye Lyso Green, we detected a marked, concentration-dependent increase in lysosomal accumulation within both CT26 and human melanoma cells exposed to sodium bicarbonate (Figure 4 A, B). The enhanced Lyso Green fluorescence likely reflects increased lysosome biogenesis or accumulation, phenomena commonly associated with autophagy activation or lysosomal stress responses.

Contrary to expectations, however, flow cytometric analysis of canonical autophagy markers LC3B and SQSTM1/p62 showed no significant alteration in their expression levels following sodium bicarbonate treatment (Figure 4 C, D). LC3B is a critical component of autophagosome membranes, while p62 serves as a selective autophagy receptor typically degraded during autophagic flux. The unchanged levels of these proteins suggest that canonical autophagy induction and progression may not be occurring despite the increased lysosomal content. This discrepancy may indicate a complex regulatory response to alkalization wherein lysosomal biogenesis and autophagy marker expression are uncoupled, or autophagy might be impaired or stalled at certain stages.

Alternatively, the observed lysosomal changes could reflect activation of other cellular stress response mechanisms distinct from classical autophagy, such as lysosomal stabilization, altered endocytic trafficking, or non-canonical autophagy pathways. Collectively, these results demonstrate that sodium bicarbonate-induced extracellular alkalization triggers significant lysosomal remodeling but does not unequivocally activate canonical autophagy in CT26 and human melanoma cells.

**Discussion**

Our experimental results demonstrated a logical concentration-dependent increase in extracellular pH following sodium bicarbonate supplementation in the culture medium of CT26 and human melanoma cells (Figure 1 A, B). This alkalization was associated with a significant reduction in cell viability and/or proliferative capacity, as reflected by lower total live cell counts compared to untreated controls (Figure 2 A, B). Notably, cells remaining after exposure to elevated sodium bicarbonate concentrations exhibited only weak annexin V and PI staining, suggesting that classical apoptotic and necrotic pathways do not fully explain the observed cytotoxic effects (Figure 2 C, D). This suggests alternative cell death mechanisms that merit further investigation.

Sodium bicarbonate cytotoxicity findings are consistent with previously reported studies in other cancer models, including liver cancer-derived SK-HEP-1 [28] and ovarian cancer-derived A2780 and SKOV3 [27] cell lines, where increasing sodium bicarbonate concentrations similarly reduced cell viability. The reproducibility of these effects across diverse tumor types underscores the role of pH modulation – both extracellularly and intracellularly – in disrupting critical cellular processes such as metabolism, ionic homeostasis, and enzyme function, thereby undermining tumor cell survival. However, we must note that not only pH changes, but also the concomitant alterations in bicarbonate ion concentration and increased osmolarity may contribute to the effects of sodium bicarbonate, warranting further investigation.

In addition to cytotoxicity, elevated sodium bicarbonate impaired cellular migratory capacity, as evidenced by wound healing assays (Figure 3 A, B). This observation aligns with in vivo studies reporting anti-invasive and antimetastatic effects of oral sodium bicarbonate administration [22, 23]. Tumor microenvironment alkalization likely interferes with the activity of proteases involved in invasion, including cathepsins and matrix metalloproteinases, by altering their optimal physicochemical milieu [23]. Our prior studies using isolated perfusion models of malignant ascites and limb tumors further support these findings, with sodium bicarbonate treatment correlating with prolonged survival [7, 29].

Moreover, our metabolic profiling demonstrated increased uptake of glucose and glutamine, coupled with heightened lactate production (Figure 1 C, D). This metabolic shift likely reflects an adaptive response to mitochondrial impairment (Figure 3 C, D), whereby enhanced glycolytic flux supports cellular energy demand and contributes to intracellular pH regulation through lactic acid generation. Conversely, the enhanced uptake of glucose and other energetic substrates in the presence of sodium bicarbonate mitigates lactate-induced acidosis by promoting the formation of lactate salts – predominantly lactic acid

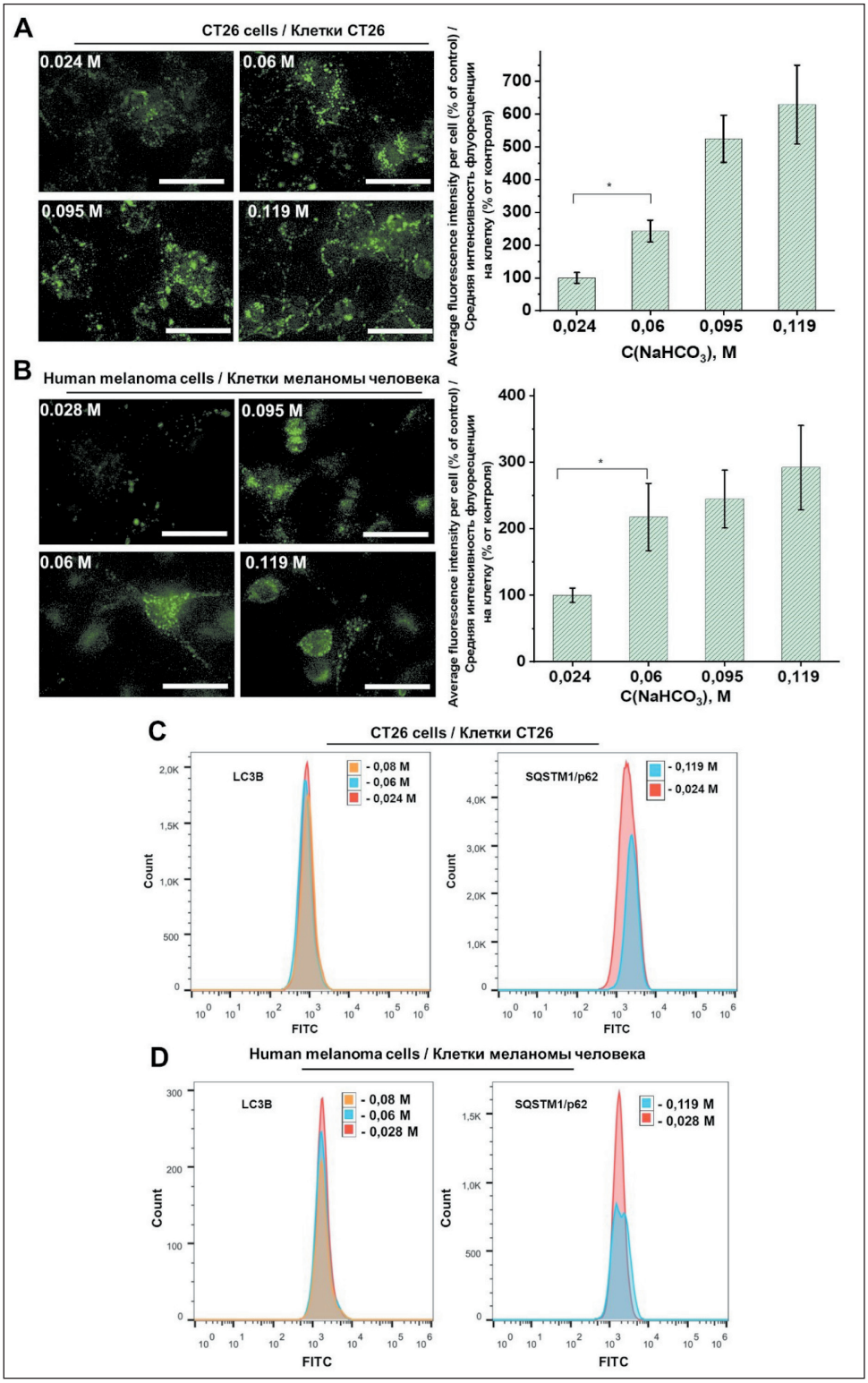



Fig. 4. Effects of sodium bicarbonate on lysosomal fluorescence and autophagy markers in CT26 and melanoma cells. Changes in LysoGreen fluorescence intensity in CT26 (A) and melanoma cells (B) exposed to increasing concentrations of sodium bicarbonate (0.024–0.119 M). Flow cytometric analysis of autophagy-related proteins LC3B and SQSTM1/p62 in CT26 (C) and melanoma cells (D) following treatment with sodium bicarbonate (0.024–0.095 M). Notes: scale bar = 50 μm; data are presented as mean ± standard deviation; * – $p<0.01$ versus corresponding control group; created by the authors

Рис. 4. Влияние гидрокарбоната натрия на лизосомальную флуоресценцию и маркеры аутофагии в клетках CT26 и меланомы. Изменения интенсивности флуоресценции LysoGreen в клетках CT26 (A) и меланомы (B) при воздействии возрастающих концентраций гидрокарбоната натрия (0,024–0,119 M). Проточная цитометрия маркеров аутофагии LC3B и SQSTM1/p62 в клетках CT26 (C) и меланомы (D) после обработки гидрокарбонатом натрия (0,024–0,095 M).

Примечания: масштабная линейка = 50 мкм; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия значимы по сравнению с соответствующей контрольной группой ($p<0,01$); рисунок выполнен авторами

conjugated with cations such as sodium and potassium, rather than free lactic acid [30]. This biochemical shift results in a decreased proton concentration, which subsequently impairs lactate export through monocarboxylate transporters by disrupting the symport of lactate and protons. Consequently, the coordinated transport mechanism is compromised, potentially leading to a depletion of available energy substrates within the cell.

At the cellular level, sodium bicarbonate-induced intracellular alkalinization has been shown to impair mitochondrial function by diminishing the pH gradient, membrane potential, and proton motive force across the inner mitochondrial membrane, as described in SK-HEP-1 cells [28]. This mitochondrial dysfunction compromises oxidative phosphorylation (OXPHOS), elevates AMP levels, and initially activates autophagy via AMP-activated protein kinase signaling. However, sustained alkalinity impedes autophagic flux by inhibiting lysosomal acidification and proton pump activity [28]. These observations are consistent with the results of our study, which revealed a concentration-dependent increase in lysosomal marker signal intensity – indicative of lysosomal activation or accumulation (Figure 4 A, B) – concomitant with decreased mitochondrial membrane potential as shown by reduced Mito Red fluorescence (Figure 3 C, D).

Interestingly, canonical autophagy markers, including LC3b, were not significantly altered under these conditions (Figure 4 C, D), indicating that classical autophagy is unlikely to be the predominant cell death pathway. Instead, the data suggest involvement of lysosome-mediated cell death [31], a regulated mechanism characterized by lysosomal membrane permeabilization and consequent release of lysosomal hydrolases that induce cellular demise independently of apoptosis or necrosis.

In parallel, these findings allow us to hypothesize the possible contribution of alkaliptosis, a distinct form of regulated cell death triggered by intracellular alkalinization [32]. Unlike lysosome-mediated cell death, alkaliptosis involves a lethal rise in intracellular pH regulated by ion channels and transporters, with key molecular players such as ATP6V0D1 and STAT3 modulating lysosomal acidification and cytosolic alkalinization. Notably, alkaliptosis proceeds independently of canonical autophagy pathways and relies on unique signaling cascades that are sensitive to pH regulation.

Thus, while both lysosome-mediated cell death and alkaliptosis are linked to intracellular pH dysregulation and lysosomal function, they represent mechanistically distinct processes. Further investigation is required to delineate their specific roles and interplay in sodium bicarbonate-induced tumor cell death under alkaline conditions.

## Conclusion

This study provides new insights into the antitumor effects of sodium bicarbonate-induced alkalization, revealing a complex interplay between pH modulation, mitochondrial dysfunction, lysosomal activity, and cell death pathways. These findings highlight the therapeutic potential of leveraging tumor microenvironment alkalinization as an adjuvant strategy in cancer treatment and underscore the need for further mechanistic studies to clarify the precise modalities of cell death involved.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. Front Oncol. 2022; 12: 979154. doi: 10.3389/fonc.2022.979154.

2. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. Nat Rev Cancer. 2017; 17(10): 577–93. doi: 10.1038/nrc.2017.77.

3. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. Annu Rev Physiol. 2020; 82: 103–26. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034627.

4. *Sharma M., Astekar M., Soi S., Manjunatha B.S., Shetty D.C., Radhakrishnan R.* pH Gradient Reversal: An Emerging Hallmark of Cancers. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2015; 10(3): 244–58. doi: 10.2174/1574892810666150708110608.

5. *De Leon-Oliva D., González-Prieto P., De Castro-Martinez P., Boaru D.L., Laguna-Hernández P., Fraile-Martinez O., García-Montero C., Guijarro L.G., López-González L., Díaz-Pedrero R., Álvarez-Mon M., Saez M.A., Ortega M.A.* Revisiting the biological role of the Warburg effect: Evolving perspectives on cancer metabolism. Pathol Res Pract. 2025; 273: 156151. doi: 10.1016/j.prp.2025.156151.

6. *Blaszczak W., Swietach P.* What do cellular responses to acidity tell us about cancer? Cancer Metastasis Rev. 2021; 40(4): 1159–76. doi: 10.1007/s10555-021-10005-3.

7. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., Volkov N., Moiseyenko V.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – The case of malignant ascites. Front Oncol. 2024; 14: 1342802. doi: 10.3389/fonc.2024.1342802.

8. *Hamaguchi R., Isowa M., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Clinical review of alkalization therapy in cancer treatment. Front Oncol. 2022; 12: 1003588. doi: 10.3389/fonc.2022.1003588.

9. *Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H.* Meaning and Significance of "Alkalization Therapy for Cancer". Front Oncol. 2022; 12: 920843. doi: 10.3389/fonc.2022.920843.

10. *Mahoney B.P., Raghunand N., Baggett B., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. Biochem Pharmacol. 2003; 66(7): 1207–18. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00467-2.

11. *Raghunand N., Gillies R.J.* pH and drug resistance in tumors. Drug Resist Updat. 2000; 3(1): 39–47. doi: 10.1054/drup.2000.0119.

12. *Ando H., Emam S.E., Kawaguchi Y., Shimizu T., Ishima Y., Eshima K., Ishida T.* Increasing Tumor Extracellular pH by an Oral Alkalinizing Agent Improves Antitumor Responses of Anti-PD-1 Antibody: Implication of Relationships between Serum Bicarbonate Concentrations, Urinary pH, and Therapeutic Outcomes. Biol Pharm Bull. 2021; 44(6): 844–52. doi: 10.1248/bpb.b21-00076.

13. *Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., Yang G., Hu X.* A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. eLife. 2016; 5: e15691. doi: 10.7554/eLife.15691.

14. *Hamaguchi R., Ito T., Narui R., Morikawa H., Uemoto S., Wada H.* Effects of Alkalization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Case-Control Study. In Vivo. 2020; 34(5): 2623–29. doi: 10.21873/invivo.12080.

15. *Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalization Therapy and Intravenous Vitamin C. Cancer Diagn Progn. 2021; 1(3): 157–63. doi: 10.21873/cdp.10021. PubMed PMID: 35399313.

16. *Hamaguchi R., Narui R., Wada H.* Effects of an Alkalization Therapy on Nivolumab in Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: A Case Report. Clin Oncol. 2019; 2(1): 1–4.

17. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Potential of Alkalization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study. Cancers (Basel). 2023; 16(1): 61. doi: 10.3390/cancers16010061.

18. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalization in Cancer Therapy. Pharmaceutics. 2024; 16(6): 787. doi: 10.3390/pharmaceutics16060787.

19. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study. Front Oncol. 2023; 13 :1179049. doi: 10.3389/fonc.2023.1179049.

20. *Jin K., Zhong S., Lin L., Wu J., Wang Y., Cui W., Gu W., Chao M., Song X.* Targeting-intratumoral-lactic-acidosis transcatheter-arterial-chemoembolization for non-islet cell tumor hypoglycemia secondary to a liver metastatic solitary fibrous tumor: A case report and literature review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 955687. doi: 10.3389/fendo.2022.955687.

21. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Mulé J.J., Ibrahim-Hashim A., Gillies R.J.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy. Cancer Res. 2016; 76(6): 1381–90. doi: 10.1158/0008-5472.Can-15-1743.

22. *Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., Hashim A.I., Morse D.L., Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer Res. 2009; 69(6): 2260–68. doi: 10.1158/0008-5472.Can-07-5575.

23. *Robey I.F., Nesbit L.A.* Investigating mechanisms of alkalinization for reducing primary breast tumor invasion. Biomed Res Int. 2013; 2013: 485196. doi: 10.1155/2013/485196.

24. *Yang M., Zhong X., Yuan Y.* Does Baking Soda Function as a Magic Bullet for Patients With Cancer? A Mini Review. Integr Cancer Ther. 2020; 19: 1534735420922579. doi: 10.1177/1534735420922579.

25. *Jin K., Zeng S., Li B., Zhang G., Wu J., Hu X., Chao M.* Bicarbonate-integrated transarterial chemoembolization (TACE) in real-world hepatocellular carcinoma. Signal Transduct Target Ther. 2025; 10(1): 281. doi: 10.1038/s41392-025-02400-x.

26. *Uhl F.M., Chen S., O'Sullivan D., Edwards-Hicks J., Richter G., Haring E., Andrieux G., Halbach S., Apostolova P., Büscher J., Duquesne S., Melchinger W., Sauer B., Shoumariyeh K., Schmitt-Graeff A., Kreutz M., Lübbert M., Duyster J., Brummer T., Boerries M., Madl T., Blazar B.R., Groß O., Pearce E.L., Zeiser R.* Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans. Sci Transl Med. 2020; 12(567). doi: 10.1126/scitranslmed.abb8969.

27. *Li X., Sun Y., Guo J., Cheng Y., Lu W., Yang W., Wang L., Cheng Z.* Sodium bicarbonate potentiates the antitumor effects of Olaparib in ovarian cancer via cGMP/PKG-mediated ROS scavenging and M1 macrophage transformation. Biomed Pharmacother. 2024; 180: 117509. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117509.

28. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function. Oncogene. 2022; 41(31): 3886–97. doi: 10.1038/s41388-022-02396-6.

29. *Богданов А.А., Егоренков В.В., Волков Н.М., Моисеенко Ф.В., Молчанов М.С., Верлов Н.А., Гулина Л.С., Моисеенко В.М.* Противоопухолевая эффективность перфузии изолированной нижней конечности раствором с повышенным pH на крысиной модели перевивной опухоли лимфосаркомы Плисса. Альманах клинической медицины. 2021; 49(8): 541–49. [*Bogdanov A., Egorenkov V., Volkov N, Moiseenko F., Molchanov M., Verlov N., Gulina L., Moiseyenko V.* Antitumor efficacy of an isolated hind leg perfusion with a pH-increased solution in thePliss' lymphosarcoma graft rat model. Almanac of Clinical Medicine. 2021; 49(8): 541–49. (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-070. EDN: HEKLXQ.

30. *Hu X., Chao M., Wu H.* Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation. Signal Transduct Target Ther. 2017; 2(1): 16047. doi: 10.1038/sigtrans.2016.47.

31. *Luke C.J., Markovina S., Good M., Wight I.E., Thomas B.J., Linneman J.M., Lanik W.E., Koroleva O., Coffman M.R., Miedel M.T., Gong Q., Andress A., Campos Guerrero M., Wang S., Chen L., Beatty W.L., Hausmann K.N., White F.V., Fitzpatrick J.A.J., Orvedahl A., Pak S.C., Silverman G.A.* Lysoptosis is an evolutionarily conserved cell death pathway moderated by intracellular serpins. Commun Biol. 2022; 5(1): 47. doi: 10.1038/s42003-021-02953-x.

32. *Chen F., Kang R., Liu J., Tang D.* Mechanisms of alkaliptosis. Front Cell Dev Biol. 2023; 11: 1213995. doi: 10.3389/fcell.2023.1213995.

Поступила/Received 23.11.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 10.03.2026
Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexey A. Bogdanov,** PhD, Deputy Director for Science, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-1231-2017. Author ID (Scopus): 25646002000. ORCID: 0000-0002-7887-4635.

**Andrey A. Bogdanov,** Senior Researcher, Scientific Department, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57226526786. ORCID: 0000-0002-0824-6633.

**Vladimir S. Burdakov,** Researcher, Scientific Department, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia).

**Kseniya A. Mitusova,** Researcher, Scientific Department, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): J-2396-2018. Author ID (Scopus): 57203920295. ORCID: 0000-0002-3820-4899.

**Vladimir M. Moiseyenko,** MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): E-8892-2014. Author ID (Scopus): 6603976335. ORCID: 0000-0003-4807-7915.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Alexey A. Bogdanov:** overall project supervision, conceptualization and study design, literature review and analysis, data collection, statistical analysis, preparation of figures and illustrations, scientific editing, and manuscript writing.
**Andrey A. Bogdanov:** literature review and analysis, data collection, statistical analysis, preparation of figures and illustrations, drafting of the manuscript.
**Vladimir S. Burdakov:** data collection and processing, drafting of the manuscript.
**Kseniya A. Mitusova:** data collection, statistical analysis, preparation of figures and illustrations, drafting of the manuscript.
**Vladimir M. Moiseyenko:** study conceptualization, 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***

*The study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 24-15-00297, https://rscf.ru/project/24-15-00297/.*

***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Богданов Алексей Александрович,** кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5625-8391. Researcher ID (WOS): P-1231-2017. Author ID (Scopus): 25646002000. ORCID: 0000-0002-7887-4635.

**Богданов Андрей Александрович,** старший научный сотрудник научного отдела, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9077-7307. Author ID (Scopus): 57226526786. ORCID: 0000-0002-0824-6633.

**Бурдаков Владимир Станиславович,** научный сотрудник научного отдела, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (г. Санкт-Петербург, Россия).

**Митусова Ксения Андреевна,** научный сотрудник научного отдела, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): J-2396-2018. Author ID (Scopus): 57203920295. ORCID: 0000-0002-3820-4899.

**Моисеенко Владимир Михайлович,** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8184-2980. Researcher ID (WOS): E-8892-2014. Author ID (Scopus): 6603976335. ORCID: 0000-0003-4807-7915.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Богданов Алексей Александрович:** общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна научной работы, подбор и анализ литературных источников, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, научное редактирование, написание статьи.

**Богданов Андрей Александрович:** подбор и анализ литературных источников, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, написание черновика статьи.

**Бурдаков Владимир Станиславович:** сбор и обработка данных, написание черновика статьи.

**Митусова Ксения Андреевна:** сбор материала исследования, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, написание черновика статьи.

**Моисеенко Владимир Михайлович:** разработка концепции научной работы, редактирование статьи 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***

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, https://rscf.ru/project/24-15-00297/.*

***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Примечание:*** *мнение редакции не совпадает с мнением авторов.*

***Note:*** *The editorial opinion does not coincide with the opinion of the authors.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-74-84
УДК: 616.345-006.6:576.385.5

CC BY 4.0

Для цитирования: *Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П.* Стволовые клетки колоректального рака в первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 74–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-74-84
For citation: *Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P.* Cancer stem cells in colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 74–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-74-84

# СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

**В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Минздрава России
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

**Аннотация**

**Актуальность.** Раковые стволовые клетки (РСК) являются одной из причин прогрессирования и рецидивов колоректального рака (КРР). Детальное изучение фенотипа данных клеток, их иммунобиологических свойств необходимо для разработки методов лечения КРР. **Цель исследования –** определить содержание РСК, имеющих фенотип EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$, в первичной опухоли у больных КРР, а также экспрессию на их поверхности CD133, CD166, CD24 и CD184. **Материал и методы.** Выполнено одномоментное поперечное исследование клеточного состава опухолевой ткани 123 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии. Контрольную группу составили 87 больных, оперированных по поводу неопухолевых заболеваний толстой кишки. Для получения суспензии клеток опухолевой ткани использовали ферментативный метод. Гейтирование клеток нелимфоидного происхождения (CD45$^{-}$) производили в зависимости от экспрессии на их поверхности молекулы адгезии эпителиальных клеток EpCAM и дифференцировочного антигена CD44. Экспрессия EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD184 и CD24 на РСК исследована методом проточной цитометрии. **Результаты.** Относительное содержание РСК с фенотипом CD45$^{-}$EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$ в опухолевой ткани при КРР составило 17,15 [11,76; 26,44] % от пула клеток нелимфоидного происхождения. У больных КРР в структуре РСК обнаружено 42,83 [37,07; 51,77] % клеток, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, и 57,17 [48,23; 62,93] % клеток, экспрессирующих дифференцировочный антиген CD133. Все РСК в первичной опухоли экспрессируют CD184, и 95,18 [88,48; 97,98] % из них одновременно экспрессируют CD24. При высокодифференцированной аденокарциноме количество клеток EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$ в первичной опухоли в 1,5 раза ниже по отношению к умеренно дифференцированному КРР (U=326,5, p=0,002) и в 2,1 раза (U=21,0, p<0,001) – по сравнению с низкодифференцированной аденокарциномой. У пациентов с КРР IIIC стадии на 13 % увеличивается количество опухолевых клеток с фенотипом EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$CD133$^{+}$CD166$^{+}$ по отношению к больным КРР IIIB стадии (U=1116,0, p=0,007). **Заключение.** В первичной опухоли при КРР раковые стволовые клетки, высокоэкспрессирующие молекулу адгезии эпителиальных клеток EpCAM и CD44, составляют 17,2 % от пула клеток нелимфоидного происхождения. Количество опухолевых клеток EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$ увеличивается при снижении степени дифференцировки аденокарциномы.

**Ключевые слова: колоректальный рак, раковые стволовые клетки, проточная цитометрия, экспрессия, дифференцировочный антиген, молекула адгезии эпителиальных клеток.**

# CANCER STEM CELLS IN COLORECTAL CANCER

**V.V. Kryukova, V.L. Tsepelev, P.P. Tereshkov**

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia
39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

**Abstract**

**Background.** Cancer stem cells (CSCs) are considered to be responsible for progression and recurrence of colorectal cancer (CRC). A detailed study of the phenotype of these cells and their immunobiological properties is necessary for developing CRC treatments. The aim of the study was to assess the percentage of EpCAM$^{high}$/

**Цепелев Виктор Львович,** viktorcepelev@mail.ru

$CD44^+$ cancer stem cells in colorectal cancer and to detect the expression of CD133, CD166, CD24 and CD184 on their surface. **Material and Methods.** A one-stage cross-sectional study of the cellular composition of tumor tissue was performed in 123 patients with stage III colon adenocarcinoma. The control group consisted of 87 patients who underwent surgery for non-neoplastic diseases of the colon. An enzymatic method was used to obtain a suspension of tumor tissue cells. Gating of non-lymphoid cells (CD45-) was performed depending on the expression of the epithelial cell adhesion molecule EpCAM and the differentiation antigen CD44 on their surface. Expression of EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD184 and CD24 on CSCs was studied by flow cytometry. **Results.** The CD45-$EpCAM^{high}CD44$+ colorectal cancer stem cells (CSCs) accounted for 17.15 % [11.76; 26.44] of the non-lymphoid cell population. Within this CSC population, 42.83 % [37.07; 51.77] simultaneously expressed CD133 and CD166, while 57.17 % [48.23; 62.93] expressed the CD133 antigen alone. All CSCs in the primary tumor expressed CD184, and 95.18 % [88.48; 97.98] of them simultaneously expressed CD24. The percentage of $EpCAM^{high}CD44^+$ cells in well-differentiated tumors was 1.5 times lower than that in moderately-differentiated tumors (U=326.5, p=0.002) and 2.1 times lower than in poorly-differentiated tumors (U=21.0, p<0.001). In addition, the percentage of $EpCAM^{high}CD44^+CD133^+CD166^+$ cells in stage IIIC CRC was 13 % higher than that in stage IIIB CRC (U=1116.0, p=0.007). **Conclusion.** In primary colorectal cancer tumors, cancer stem cells expressing high levels of EpCAM and CD44 accounted for 17.2 % of the non-lymphoid cell pool. The percentage of $EpCAM^{high}/CD44^+$ cells in poorly differentiated tumors was higher than that in well-or moderately-differentiated tumors.

**Key words: colorectal cancer, cancer stem cells, flow cytometry, expression, differentiation antigen, epithelial cell adhesion molecule.**

## Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире среди наиболее часто диагностируемых видов рака и второе место в структуре онкологической смертности [1]. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении КРР, прогресс обусловлен внедрением методов иммунотерапии, основанных на использовании моноклональных антител к иммунным контрольным точкам, а также таргетной терапии [2]. Между тем, несмотря на использование этих методов лечения, у многих пациентов отмечается прогрессирование заболевания и позднее метастазирование. Предполагается, что одной из причин этого является наличие раковых стволовых клеток (РСК), резистентных к лекарственной терапии [3, 4].

Существуют две модели формирования и развития злокачественного новообразования толстой кишки. Первая – стохастическая (традиционная), согласно которой в результате мутаций клетки эпителия трансформируются в злокачественные [5]. Стохастическая модель канцерогенеза КРР в последнее время подвергается все большему сомнению в связи с обнаружением роли РСК в прогрессировании заболевания. Вторая гипотеза колоректального канцерогенеза – это модель раковых стволовых клеток (иерархическая модель), согласно которой только субпопуляция недифференцированных стволовых клеток обладает способностью индукции, поддержания и прогрессирования опухоли [6]. Раковые стволовые клетки обладают признаками стволовости, то есть способностью к самообновлению, имеют неограниченный пролиферативный потенциал и демонстрируют эффект мультипотентности [7]. Благодаря наличию механизмов репарации ДНК раковые стволовые клетки устойчивы к противоопухолевой терапии [4]. Способность РСК преодолевать различные методы лечения связывают с пластичностью. Модель обратимой клеточной пластичности указывает на способность к динамическому переходу между несколькими различными клеточными фазами, включая дифференцированные и стволоподобные раковые клетки, асимметрично и симметрично делящиеся, покоящиеся и пролиферирующие, эпителиальные и мезенхимальные, а также фазы лекарственной устойчивости и чувствительности. Клеточная пластичность часто рассматривается как фактор, способствующий агрессивному поведению РСК, что способствует поддержанию и прогрессированию опухоли. Этот процесс запускается внутренними или наследственными факторами, которые действуют посредством активации различных транскрипционных факторов, ответственных как за генетические, так и за эпигенетические механизмы, и внешними или приобретенными факторами, которые инициируются микроокружением опухоли [8].

В настоящее время доказано, что опухолевые клетки с фенотипом $EpCAM^{high}CD44^+$ демонстрируют все свойства стволовых клеток КРР [9]. Вместе с тем, в литературе недостаточно сведений о коэкспрессии данными клетками CD133, CD166, CD24 и CD184. Данные белковые молекулы во многом определяют функциональное состояние РСК. Особую ценность эти знания имеют в контексте характеристик аденокарцином толстой кишки разных стадий и разной степени злокачественности. На наш взгляд, значительный интерес представляет сравнение экспрессии EpCAM и CD44 у больных КРР и пациентов с неопухолевыми заболеваниями толстой кишки. Данные сведения интересны в контексте феномена эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), который имеет место при КРР. РСК являются причиной прогрессирования и рецидивов КРР. Детальное изучение фенотипа РСК, их иммунобиологических свойств необходимо для разработки новых методов лечения КРР [10].

**Цель исследования** – определить содержание РСК, имеющих фенотип EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$, в первичной опухоли у больных КРР, а также экспрессию на их поверхности CD133, CD166, CD24 и CD184.

## Материал и методы

Выполнено одномоментное поперечное исследование фенотипа РСК у 123 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии, находившихся на лечении в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер г. Читы» в период с 2020 по 2025 г. Контрольную группу составили 87 больных, оперированных по поводу неопухолевых заболеваний толстой кишки (пластика колостомы, резекция толстой кишки по поводу дивертикулярной болезни и врожденных аномалий развития) в ГАУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница» г. Читы. Основная и контрольная группа сопоставимы по полу и возрасту (p>0,05) (табл. 1).

Забор опухолевой ткани в основной группе и ткани толстой кишки у пациентов контрольной группы производили во время оперативного вмешательства. Исследуемые ткани доставляли в лабораторию в течение 1 ч в термоконтейнере при температуре 5–10 $^{0}$C, промывали в стерильном фосфатно-солевом буфере (PBS) (Miltenyi BiotecGmbH, Германия) и механически измельчали на мелкие фрагметы (2–4 мм). Для получения клеток использовали ферментативный метод. Из-

Таблица 1/Table 1

**Характеристика больных основной и контрольной групп**
**Characteristics of patients in the main and control groups**

| Показатель/ Parameter | Основная группа/ Main group (n=123) | Контрольная группа/ Control group (n=87) | Значимость различий/ Significance in differences |
|---|---|---|---|
| Критерии включения/ Inclusion criteria | Верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания/ Verified colorectal cancer, primary disease status | Неопухолевые заболевания толстой кишки (колостома, неосложненные дивертикулы, долихоколон, травма кишки без перитонита)/ Non-neoplastic diseases of the colon (colostomy, uncomplicated diverticula, dolichocolon, bowel trauma without peritonitis) | – |
| Критерии исключения/ Exclusion criteria | Лучевая терапия или химиотерапия, аутоиммунные и инфекционные заболевания, воспалительные заболевания толстой кишки/ Radiation therapy or chemotherapy, autoimmune and infectious diseases, inflammatory bowel disease | Злокачественные новообразования любой локализации, доброкачественные опухоли толстой кишки, аутоиммунные и инфекционные заболевания, хронические воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), осложненные формы дивертикулов, долихоколон, перитонит/ Malignant neoplasms of any localization, benign tumors of the colon, autoimmune and infectious diseases, chronic inflammatory diseases of the colon (ulcerative colitis, Crohn's disease), complicated forms of diverticula, dolichocolon, peritonitis | – |
| Пол/Gender | | | |
| Женский/Female | 76 (61,8 %) | 54 (62,1 %) | $\chi^2$=0,002; p=0,970 |
| Мужской/Male | 47 (38,2 %) | 33 (37,9 %) | |
| Возраст, лет/ Age, years, Me($Q_1$; $Q_3$) | 65,0 (57,0; 70,0) | 63,0 (52,0; 69,0) | U=4725,5; p=0,145 |
| Гистологический тип опухоли/Histological type of the tumor, | | | |
| Аденокарцинома/ Adenocarcinoma | 123 (100 %) | – | – |
| Стадия заболевания/Disease stage | | | |
| III | 123 (100 %) | – | – |
| III A | 6 (4,9 %) | – | |
| III B | 74 (60,1 %) | – | |
| III C | 43 (35,0 %) | – | |
| Степень злокачественности/Differentiation grade | | | |
| G1 | 14 (11,4 %) | – | – |
| G2 | 94 (76,4 %) | – | |
| G3 | 15 (12,2 %) | – | |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

мельченные образцы гомогенизировали в течение 60 мин при 37 °С в диссоциаторе GentleMACS Dissociator (Miltenyi BiotecGmbH, Германия) с пробирками С типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Miltenyi BiotecGmbH, Германия) согласно инструкции. Полученную суспензию клеток фильтровали через стерильные клеточные фильтры с размером ячеек 70 мкм, центрифугировали при 400 g в течение 7 мин и ресуспендировали в смеси среды DMEM (Gibco, США) и среды HAM'S F12 (Gibco, США), содержащей 50 МЕ/мл пенициллина–стрептомицина и 4 мМ глутамина в соотношении 2:1. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали красителем 7-AAD (Beckman Coulter, США) и затем подсчитывали с помощью оптического фазово-контрастного микроскопа Nikon Eclipse Ci (Германия).

Суспензию клеток опухолевой ткани в объеме 100 мкл окрашивали следующим коктейлем антител Beckman Coulter, США: CD45-Krome Orange (клон J33), CD44-FITC (клон J.173), CD24-PE (клон ALB9); моноклональными антителами BioLegend, Inc., США: CD166-PE/Cyanine7 (клон 3A6), CD184 (CXCR4)-Brilliant Violet 421™ (клон 12G5), CD326 (EpCAM)-Brilliant Violet 650™ (клон QA20A75), CD133-Brilliant Violet 785™ (клон AC133). Инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте, затем образцы промывали дважды стерильным PBS с добавлением 2 % фетальной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich Co., США) (330 g в течение 7 мин), ресуспендировали в 300 мкл PBS с 2 % нейтральным формалином (кат. HT5011, Sigma-Aldrich Co., Миссури, США) и анализировали методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Для обработки полученных результатов применяли программу CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). Из каждого образца анализировали не менее 50 000 событий. Стратегия гейтирования опухолевых клеток показана на рис. 1.

Результаты исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [$Q_1$; $Q_3$]). С использованием критерия Колмогорова–Смирнова проводили оценку характера распределения значений в вариационном ряду. Для оценки статистической значимости различий показателей группы больных КРР и контрольной группы использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Порогом статистически значимых различий считали $p<0,05$. При оценке статистической значимости различий в зависимости от степени злокачественности опухоли, в связи с небольшой численностью ряда исследуемых групп (менее 50 наблюдений), проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка, обладающего наибольшей статистической мощностью в условиях ограниченных выборок. Первоначальная оценка различий между тремя группами проведена с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Попарное сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони, согласно которой критическое значение уровня значимости корректируется по формуле $\alpha_{скорр}=\alpha/n$, где n – количество проведённых сравнений. При сравнении трёх групп скорректированный порог значимости составляет 0,05/3=0,0167. Таким образом, различия между группами считали статистически значимыми только при условии $p<0,0167$. Для статистической обработки применяли программу IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

**Результаты**

Изучен состав пула клеток нелимфоидного происхождения ($CD45^-$) в зависимости от экспрессии на их поверхности молекулы адгезии эпителиальных клеток EpCAM и дифференцировочного антигена CD44 (табл. 2). При этом не обнаружено значимых различий количества эпителиальных клеток с фенотипом $CD45^-EpCAM^+CD44^-$ в опухолевой ткани у пациентов с КРР и в ткани толстой кишки группы контроля ($p=0,072$). В первичной опухоли у пациентов с КРР 26,17 [19,35; 31,21] % клеток экспрессируют молекулы EpCAM и CD44. В контрольной группе количество нелимфоидных клеток, имеющих данный фенотип, составило лишь 0,01 [0,0; 0,34] % ($p<0,001$) (табл. 2). Относительное содержание РСК с фенотипом $CD45^-EpCAM^{high}CD44^+$ в опухолевой ткани при КРР составило 17,15 [11,76; 26,44] % от пула клеток нелимфоидного происхождения. В то же время в контрольной группе не обнаружено клеток, высокоэкспрессирующих молекулу EpCAM (табл. 2). Установлено, что при КРР в опухолевой ткани в 4,7 раза уменьшается количество клеток стромы, имеющих фенотип $CD45^-EpCAM^-CD44^-$ ($p<0,001$). Одновременно с этим при КРР значительно увеличивается количество клеток $CD45^-EpCAM^-CD44^+$ – до 16,28 [9,49; 22,80] %, в контроле – 0,29 [0,02; 1,20] % ($p<0,001$) (табл. 2).

Наши исследования показали, что у пациентов контрольной группы в ткани толстой кишки не обнаружено РСК с фенотипом $EpCAM^{high}CD44^+$, экспрессирующих CD133 и CD166. У больных КРР в структуре РСК обнаружено 42,83 [37,07; 51,77] % клеток, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, и 57,17 [48,23; 62,93] % клеток, экспрессирующих дифференцировочный антиген CD133 (табл. 3). Таким образом, показано, что CD133 экспрессируется на всех РСК при КРР.

Кроме того, установлено, что все РСК ($EpCAM^{high}CD44^+$) в первичной опухоли экспрессируют CD184 и 95,18 [88,48; 97,98] % из них одновременно экспрессируют CD24 (табл. 4). Таким образом, истинная частота РСК фенотипа $CD44^+CD24^-$ при КРР составляет 4,82 %.

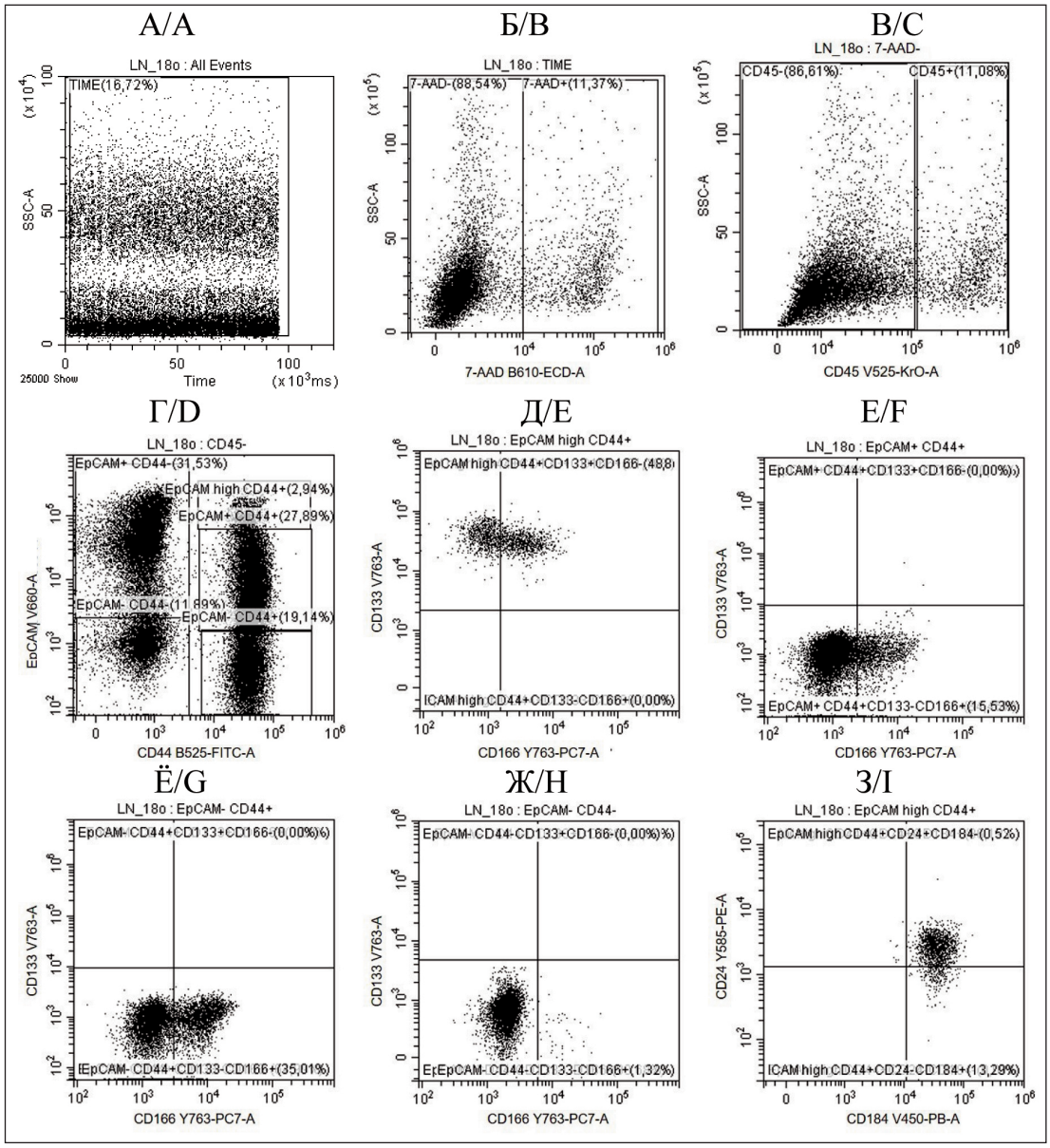



Рис. 1. Алгоритм пошагового выявления (тактика «гейтирования») опухолевых клеток на основании экспрессии поверхностных антигенов: А – исключение артефактов включало временные ограничения; Б – выделение живой популяции клеток отрицательной по 7-аминоактиномицин D (7-AAD); В – выделение CD45-отрицательной популяции живых клеток для дальнейшего анализа опухолевых клеток; Г – профили экспрессии EpCAM/CD44 в первичных опухолях толстой кишки. Определены популяции клеток: $EpCAM^{high}CD44^{+}$ – раковые стволовые клетки; $EpCAM^{+}CD44^{+}$; $EpCAM^{-}CD44^{+}$; $EpCAM^{+}CD44^{-}$; $EpCAM^{-}CD44$; Д, Е, Ё, Ж – оценка экспрессии CD133 и CD166 на популяциях клеток, идентифицированных по маркерам EpCAM и CD44. Определены популяции стволовых клеток как $EpCAM^{high}CD44+CD133+CD166+$ и $EpCAM^{high}CD44+CD133+CD166-$. На остальных опухолевых клетках отсутствовала экспрессия CD133, но была экспрессия CD166; З – оценка экспрессии CD24 и CD184 на популяции стволовых клеток. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Algorithm for step-by-step detection (gating tactic) of tumor cells based on the expression of surface antigens. A) Artifact exclusion included time restrictions. B) Isolation of a live cell population negative for 7-aminoactinomycin D (7-AAD). C) Isolation of a CD45-negative population of live cells for further analysis of tumor cells. D) EpCAM/CD44 expression profiles in primary colon tumors. The following cell populations were identified: EpCAMhighCD44+ – cancer stem cells; EpCAM+CD44+; EpCAM-CD44+; EpCAM+CD44-; EpCAM-CD44-. E, F, G, H) Evaluation of CD133 and CD166 expression on cell populations identified by EpCAM and CD44 markers. Stem cell populations were identified as EpCAMhighCD44+CD133+CD166+ and EpCAMhighCD44+CD133+CD166-. The remaining tumor cells lacked CD133 expression, but did express CD166. I) Evaluation of CD24 and CD184 expression on the stem cell population. Note: created by the authors

Проведена оценка экспрессии изучаемых белков на поверхности опухолевых клеток в зависимости от степени злокачественности опухоли. У больных с высокодифференцированной аденокарциномой количество клеток $EpCAM^{high}CD44^{+}$ в первичной опухоли в 1,5 раза ниже по сравнению с пациентами с умеренно дифференцированной ($U=326,5$, $p=0,002$) и в 2,1 раза – по сравнению с низкодифференцированной аденокарциномой ($U=21,0$, $p<0,001$). Прочих значимых различий

Таблица 2/Table 2

**Экспрессия EpCAM и CD44 клетками нелимфоидного происхождения в первичной опухоли у больных колоректальным раком (от $CD45^-$ клеток, %)**

**Expression of EpCAM and CD44 by non-lymphoid cells in the primary colorectal cancer tumor (from $CD45^-$ cells, %)**

| Фенотип клеток/ Cell phenotype | Группы больных/Patient groups | | | | | | Тестовая статистика/Test statistics | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа контроля/ Control group (n=87) | | | Колоректальный рак/ Colorectal cancer (n=123) | | | Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney | p-value |
| | Q1 | Me | Q3 | Q1 | Me | Q3 | | |
| $CD45^-EpCAM^+CD44^+$ | 0,0 | 0,01 | 0,34 | 19,35 | 26,17 | 31,21 | 0,0 | <0,001 |
| $CD45^-EpCAM^{high}CD44^+$ | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 11,76 | 17,15 | 26,44 | 0,0 | <0,001 |
| $CD45^-EpCAM^+CD44^-$ | 15,86 | 21,99 | 28,66 | 13,60 | 19,03 | 27,16 | 4569,0 | 0,072 |
| $CD45^-EpCAM^-CD44^+$ | 0,02 | 0,29 | 1,20 | 9,82 | 16,43 | 21,60 | 172,0 | <0,001 |
| $CD45^-EpCAM^-CD44^-$ | 69,13 | 77,12 | 81,85 | 9,49 | 16,28 | 22,80 | 0,0 | <0,001 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Экспрессия CD133 и CD166 раковыми стволовыми клетками в первичной опухоли у больных колоректальным раком (от $EpCAM^{high}$ $CD44^+$ клеток, %)**

**Expression of CD133 and CD166 by cancer stem cells in the primary tumor of colorectal cancer patients (from $EpCAM^{high}$ $CD44^+$ cells, %)**

| Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells | Группы больных/Patient groups | | | | | | Тестовая статистика/Test statistics | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа контроля/ Control group (n=87) | | | Колоректальный рак/ Colorectal cancer (n=123) | | | Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney | p-value |
| | Q1 | Me | Q3 | Q1 | Me | Q3 | | |
| $EpCAM^{high}$ $CD44^+$ $CD133^+CD166^+$ | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 37,07 | 42,83 | 51,77 | 0,0 | <0,001 |
| $EpCAM^{high}$ $CD44^+$ $CD133^+CD166^-$ | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 48,23 | 57,17 | 62,93 | 0,0 | <0,001 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**Экспрессия дифференцировочных антигенов CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных раком толстой кишки (от $EpCAM^{high}$ $CD44^+$ клеток, %)**

**Expression of CD24 and CD184 differentiation antigens by cancer stem cells in patients with colon cancer (from $EpCAM^{high}$ $CD44^+$ cells, %)**

| Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells | Группы больных/Patient groups | | | | | | Тестовая статистика/Test statistics | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа контроля/ Control group (n=87) | | | Колоректальный рак/ Colorectal cancer (n=123) | | | Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney | p-value |
| | Q1 | Me | Q3 | Q1 | Me | Q3 | | |
| $EpCAM^{high}CD44^+$ $CD24^+CD184^+$ | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 88,48 | 95,18 | 97,98 | 0,0 | <0,001 |
| $EpCAM^{high}CD44^+$ $CD24^-CD184^+$ | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2,02 | 4,82 | 11,52 | 0,0 | <0,001 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

**Экспрессия EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных раком толстой кишки в зависимости от степени злокачественности опухоли, Me [$Q_1$; $Q_3$]**

**Expression of EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24, and CD184 by cancer stem cells in patients with colon cancer depending on the tumor grade, Me [Q1; Q3]**

| Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells | Больные колоректальным раком/ Patients with colorectal cancer | | | Тестовая статистика/ Test statistics | |
|---|---|---|---|---|---|
| | G1 (n=14) 1 | G2 (n=94) 2 | G3 (n=15) 3 | Критерий Краскела–Уоллиса/Criterion Kruskal–Wallis | Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney |
| $EpCAM^{high}CD44^+$ (от $CD45^-$, %) | 11,7 [9,1; 13,7] | 17,7 [11,9; 25,9] | 24,9 [16,8; 30,2] | H=15,5 p<0,001 | $U_{1–2}$=326,5 $p_{1–2}$=0,002<br>$U_{1–3}$=21,0 $p_{1–3}$<0,001<br>$U_{2–3}$=459,0 $p_{2–3}$=0,03 |
| $CD133^+CD166^+$ (от $EpCAM^{high}CD44^+$, %) | 39,3 [29,4; 44,6] | 43,5 [37,4; 52,1] | 42,8 [37,6; 51,9] | H=4,0 p=0,13 | $U_{1–2}$=439,0 $p_{1–2}$=0,045<br>$U_{1–3}$=72,0 $p_{1–3}$=0,15<br>$U_{2–3}$=704,0 $p_{2–3}$=0,99 |
| $CD184^+CD24^+$ (от $EpCAM^{high}CD44^+$, %) | 97,1 [93,3; 99,0] | 94,9 [88,3; 98,3] | 95,0 [83,4; 96,4] | H=3,8 p=0,15 | $U_{1–2}$=501,5 $p_{1–2}$=0,15<br>$U_{1–3}$=57,0 $p_{1–3}$=0,036<br>$U_{2–3}$=590,0 $p_{2–3}$=0,31 |

Примечания: G – степень злокачественности опухоли; таблица составлена авторами.

Notes: G – degree of tumor malignancy; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

**Экспрессия EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных раком толстой кишки III стадии, Me [$Q_1$; $Q_3$]**

**Expression of EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24, and CD184 by cancer stem cells in patients with colon cancer Stage III, Me [Q1; Q3]**

| Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells | Больные колоректальным раком/ Patients with colorectal cancer | | Тестовая статистика/ Test statistics | |
|---|---|---|---|---|
| | IIIB стадия/ Stage IIIB (n=74) 1 | IIIC стадия/ Stage IIIC (n=43) 2 | Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney | p-value |
| $EpCAM^{high}CD44^+$ (от $CD45^-$, %) | 17,0 [11,9; 25,5] | 18,3 [11,5; 27,1] | 1559,5 | 0,859 |
| $CD133^+CD166^+$ (от $EpCAM^{high}CD44^+$, %) | 42,1 [36,7; 49,4] | 47,4 [39,1; 56,1] | 1116,0 | 0,007 |
| $CD184^+CD24^+$ (от $EpCAM^{high}CD44^+$, %) | 95,0 [88,6; 98,1] | 96,1 [87,9; 98,0] | 1560,0 | 0,861 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

при попарном сравнении исследуемых групп в отношении экспрессии опухолевыми клетками CD133, CD166, CD184 и CD24 в зависимости от степени дифференцировки опухоли не выявлено (p>0,017) (табл. 5).

В основной группе у 6 пациентов диагностирован КРР IIIA стадии, у 74 – IIIB и у 43 – IIIC стадии. Ввиду малочисленности группы больных с IIIA стадией мы провели сравнение экспрессии изучаемых белков на поверхности опухолевых клеток у больных КРР с IIIB и IIIC стадиями. Установлено, что у больных с IIIC стадией на 13 % увеличивается количество опухолевых клеток с фенотипом $EpCAM^{high}CD44^+CD133^+CD166^+$ по сравнению с группой пациентов с IIIB стадией заболевания (U=1116,0, p=0,007). Значимых различий при попарном сравнении исследуемых групп в отношении количества клеток $EpCAM^{high}CD44^+$, а также экспрессии на их поверхности антигенов CD184 и CD24 не обнаружено (p>0,05) (табл. 6).

## Обсуждение

Согласно современным представлениям, РСК являются основной причиной рецидива заболевания у пациентов с КРР, получивших радикальное лечение. Специфическими маркерами РСК при раке толстой кишки являются белковые молекулы, которые экспрессируются на мембране и в цитоплазме РСК. В настоящем исследовании изучены РСК, экспрессирующие на своей поверхности молекулу адгезии эпителиальных клеток EpCAM и дифференцировочный антиген CD44. Ранее было доказано, что с помощью двух маркеров – EpCAM и CD44 – можно идентифицировать опухолевые

стволовые клетки КРР. Так, инъекция мышам NOD/SCID клеток EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$ вызывала развитие новообразования, идентичного исходной опухоли по гистологической и фенотипической характеристикам [9]. Более того, опухолевые клетки, высокоэкспрессирующие EpCAM и кластер дифференцировки 44, обладали большей пролиферативной активностью по сравнению с дифференцированными злокачественными клетками [11].

Молекула адгезии эпителиальных клеток (EpCAM) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 30–40 кДа, который участвует в адгезии, пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, а также в передаче сигналов раковыми и стволовыми клетками [12]. EpCAM экспрессируется на здоровых и злокачественных клетках эпителиального происхождения, в частности при раке толстой кишки, молочной железы, желудка, поджелудочной железы и предстательной железы [13, 14].

CD44 является молекулой клеточной адгезии, взаимодействует со своим лигандом – гиалуроновой кислотой. CD44 участвует в хоуминге лимфоцитов в лимфатические узлы и последующей их антигензависимой дифференцировке. CD44 рассматривается в качестве маркера РСК ряда солидных опухолей, включая рак молочной железы, поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, гепатоцеллюлярный рак и КРР [15, 16]. Опухолевые клетки КРР CD44$^{+}$, по сравнению с CD44-отрицательными клеточными линиями, обладают большей способностью образовывать опухоли у мышей с иммунодефицитом. Доказано, что после трансплантации опухолевых клеток КРР CD44$^{+}$ развиваются злокачественные опухоли, имеющие морфологические и фенотипические характеристики первичных опухолей, являющихся источником перевиваемых РСК [17].

На наш взгляд, следует обратить особое внимание на субпопуляцию клеток EpCAM$^{-}$CD44$^{+}$. У здоровых людей этот пул представлен в основном фибробластами стромы и мезенхимальными стволовыми клетками, количество которых невелико, что и подтвердили наши исследования. При карциномах значение данных клеток возрастает и становится негативным прогностическим фактором, ассоциированным с метастазированием и резистентностью к химио- и лучевой терапии. Потеря EpCAM ослабляет межклеточные контакты, клетка становится более подвижной, а CD44 способствует взаимодействию с внеклеточным матриксом, что облегчает инвазию. Появление этих клеток – результат эпителиально-мезенхимального перехода, в результате которого злокачественные клетки эпителиального происхождения теряют эпителиальные черты (в том числе экспрессию EpCAM) и приобретают мезенхимальные свойства, включая экспрессию CD44 [18]. Вероятно, EpCAM$^{-}$CD44$^{+}$ является одной из самых злокачественных субпопуляций опухолевых клеток при колоректальном раке. В то же время при ЭМП данные клетки не дифференцируются до РСК, а, как правило, только до прогениторных.

Наше исследование показало, что относительное содержание РСК с фенотипом CD45$^{-}$ EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$ в опухолевой ткани при КРР составило 17,2 % от пула клеток нелимфоидного происхождения. В то же время в контрольной группе не обнаружено клеток, высокоэкспрессирующих молекулу EpCAM. Для более детальной фенотипической характеристики и исследования иммунобиологических свойств РСК нами изучена экспрессия белковых молекул CD133, CD166, CD24 и CD184. Данные белки выполняют определенные функции, которые позволяют злокачественным клеткам пролиферировать, самообновляться и метастазировать.

В отличие от рака молочной железы, где фенотип CD44$^{+}$CD24$^{-}$ четко определен как стволовой, при КРР нет единого универсального иммунофенотипа РСК. CD24 является одним из важных маркеров, прогностическое значение и важность которого остаются предметом споров [19]. Классический фенотип CD44$^{+}$CD24$^{-}$ ассоциирован со стволовостью и агрессивностью при многих типах рака, включая КРР. Наши исследования показали, что частота РСК фенотипа EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$CD184$^{+}$CD24$^{-}$ при КРР составляет 4,82 %. Клетки с профилем CD44$^{+}$CD24$^{-}$ обладают наибольшим опухолеобразующим потенциалом, устойчивостью, способностью к инвазии и метастазированию [20]. Опухолевые клетки CD44$^{+}$CD24$^{+}$ также могут представлять популяцию РСК, но, возможно, с несколько иными свойствами. Исследования клеточных линий колоректального рака показали, что клетки CD44$^{+}$CD24$^{+}$ демонстрируют большую клоногенную способность *in vitro* и инициацию опухоли *in vivo* [21]. Поэтому экспрессию CD44 и CD24 на клетках мы, в первую очередь, рассматриваем с точки зрения функциональной активности РСК с фенотипом EpCAM$^{high}$CD44$^{+}$.

Нами установлено, что все РСК колоректального рака экспрессируют на своей поверхности CD133 и 42,8 % клеток экспрессируют CD166. Существует предположение, что белковая молекула CD133 является обязательным маркером стволовых опухолевых клеток КРР. L. Ricci-Vitiani et al. [22] доказали способность CD133$^{+}$ клеток КРР давать начало опухолям у иммунодефицитных мышей после трансплантаций. CD133 (Проминин-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин пентаспана, принадлежащий семейству промининов, взаимодействует с холестерином. CD133 является маркером гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, а также циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников костного мозга. Впоследствии он был обнаружен в нормальных тканях человека и на стволовых клетках ряда солидных опухолей, включая опухоли

головного мозга, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легких, предстательной железы, толстой кишки [23, 24]. Экспрессия молекулы CD133 находится в корреляционной зависимости от размера опухоли и степени ее дифференцировки [25]. Увеличенный уровень экспрессии CD133 имеет корреляционную связь с неблагоприятным прогнозом при КРР и резистентностью к химиотерапии [26]. Предиктивное значение CD133 в качестве биомаркера РСК при колоректальном раке далеко не однозначно. Так, имеются работы, в которых роль антигена дифференцировки CD133 в качестве предиктора РСК подвергается сомнению, более того, наоборот, демонстрируется корреляционная зависимость между высокой экспрессией CD133 и положительным прогнозом [27].

Наши исследования показали, что все РСК в первичной опухоли экспрессируют CD184. CD184 – хемокиновый рецептор CXC типа 4 (CXCR-4), лигандом которого является стромальный фактор-1 (SDF-1, CXCL12), обладающий выраженной хемотаксической активностью в отношении лимфоцитов [28]. Экспрессия CD184 низкая или отсутствует во многих здоровых тканях. Он аномально экспрессируется в различных солидных опухолях, а его высокая экспрессия связана с метастазами опухоли и плохим прогнозом для пациента [29, 30]. Доказано, что молекула CD184 имеет патогенетическое значение в метастазировании и инвазии аденокарциномы толстой кишки и развитии феномена лекарственной резистентности [31]. В связи с этим данный дифференцировочный белок рассматривается в качестве потенциальной терапевтической мишени в лечении злокачественных опухолей [28]. В настоящее время нет однозначных данных, свидетельствующих о том, что молекула CD184 является маркером РСК. Для этого нужны дополнительные доказательства. Поэтому мы расцениваем экспрессию CD184 как отражение функциональной характеристики стволовых клеток.

Наши исследования показали, что количество опухолевых клеток с фенотипом $EpCAM^{high}CD44^{+}$ в первичной опухоли увеличивается при снижении степени дифференцировки аденокарциномы. В первичной опухоли при КРР существует определенная иерархия, на вершине которой находятся РСК, обладающие способностью к самообновлению, имеющие неограниченный пролиферативный потенциал и демонстрирующие эффект мультипотентности [7]. Наличие РСК является необходимым условием для существования злокачественной опухоли любой степени дифференцировки. Исследования показывают, что чем агрессивнее опухоль, тем ниже степень ее дифференцировки [2]. В низкодифференцированных опухолях иерархия нарушена, клетки более примитивны и повышенно экспрессируют маркеры, характерные для РСК. Нами установлено, что у пациентов с КРР IIIC стадии на 13 % увеличивается количество РСК, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, по сравнению с больными КРР IIIB стадии. Полученные данные свидетельствуют о том, что коэкспрессия CD133 и CD166 служит важным индикатором наличия агрессивной популяции РСК при колоректальном раке. CD166 представляет собой трансмембранный гликопротеин, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов и выполняющий функцию молекулы адгезии. Участвует в межклеточных взаимодействиях, способствует выживанию клеток в кровотоке и образованию метастазов, а также поддержании стволовости. При взаимодействии с другими белками может активировать внутриклеточный сигнальный путь Wnt/β-катенин, который критически важен для самообновления стволовых клеток КРР [32]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов, свидетельствующими о том, что коэкспрессия EpCAM и CD166 на стволовых клетках КРР коррелирует со стадией заболевания [33].

Однако исследование имеет некоторые ограничения. В частности, в рамках представленной работы не исследована экспрессия на РСК других белковых молекул, которые также могут являться потенциальными маркерами РСК и изменять функциональную активность последних. Речь идет о таких соединениях, как Lgr-5, Bmi-1, ALDH1, CD26, CD29. Выявленные ограничения свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, которые позволят более детально охарактеризовать стволовые опухолевые клетки колоректального рака. РСК следует рассматривать как перспективные клетки-мишени в стратегии иммунотерапии больных раком толстой кишки.

**Заключение**

В первичной опухоли при КРР раковые стволовые клетки, высокоэкспрессирующие молекулу адгезии эпителиальных клеток EpCAM и CD44, составляют 17,2 % от пула клеток нелимфоидного происхождения. Количество опухолевых клеток $EpCAM^{high}CD44^{+}$ увеличивается при снижении степени дифференцировки аденокарциномы. При КРР IIIC стадии на 13 % увеличивается количество опухолевых клеток с фенотипом $EpCAM^{high}CD44^{+}CD133^{+}CD166^{+}$ по отношению к КРР IIIB стадии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A., Smith R.A., Jemal A.* Colorectal cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023; 73(3): 233–54. doi: 10.3322/caac.21772.

2. *Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y.* Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal Transduct Target Ther. 2020; 5(1): 22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z.

3. *Hervieu C., Christou N., Battu S., Mathonnet M.* The Role of Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer: From the Basics to Novel Clinical Trials. Cancers (Basel). 2021; 13(5): 1092. doi: 10.3390/cancers13051092.

4. *Das P.K., Islam F., Lam A.K.* The Roles of Cancer Stem Cells and Therapy Resistance in Colorectal Carcinoma. Cells. 2020; 9(6): 1392. doi: 10.3390/cells9061392.

5. *Mamis K., Zhang R., Bozic I.* Stochastic model for cell population dynamics quantifies homeostasis in colonic crypts and its disruption in early tumorigenesis. Proc Biol Sci. 2023; 290(2009): 20231020. doi: 10.1098/rspb.2023.1020.

6. *Wang M.Y., Qiu Y.H., Cai M.L., Zhang C.H., Wang X.W., Liu H., Chen Y., Zhao W.L., Liu J.B., Shao R.G.* Role and molecular mechanism of stem cells in colorectal cancer initiation. J Drug Target. 2020; 28(1): 1–10. doi: 10.1080/1061186X.2019.1632317.

7. *Erisik D., Ozdil B., Acikgoz E., Asker Abdikan C.S., Yesin T.K., Aktug H.* Differences and Similarities between Colorectal Cancer Cells and Colorectal Cancer Stem Cells: Molecular Insights and Implications. ACS Omega. 2023; 8(33): 30145–57. doi: 10.1021/acsomega.3c02681.

8. *Warrier N.M., Kelkar N., Johnson C.T., Govindarajan T., Prabhu V., Kumar P.* Understanding cancer stem cells and plasticity: Towards better therapeutics. Eur J Cell Biol. 2023; 102(2): 151321. doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151321.

9. *O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S., Dick J.E.* A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature. 2007; 445(7123): 106–10. doi: 10.1038/nature05372.

10. *Ma Y.S., Li W., Liu Y., Shi Y., Lin Q.L., Fu D.* Targeting Colorectal Cancer Stem Cells as an Effective Treatment for Colorectal Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2020; 19: 1533033819892261. doi: 10.1177/1533033819892261.

11. *Qi Y., Zhou F., Geng Z., Ding B., Liu L.* EpCAM is critical for tumor proliferation and oxaliplatin chemoresistance in EpCAM$^{high}$/CD44$^{+}$ colorectal cancer stem cells. Turk J Biochem. 2022; 47(5): 620–25. doi: 10.1515/tjb-2021-0301.

12. *Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A.* Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? Cancer Metastasis Rev. 2020; 39(3): 969–87. doi: 10.1007/s10555-020-09898-3.

13. *Liao Y., Wu M., Jia Y., Mou R., Li X.* EpCAM as a Novel Biomarker for Survivals in Prostate Cancer Patients. Front Cell Dev Biol. 2022; 10: 843604. doi: 10.3389/fcell.2022.843604.

14. *Xiao D., Xiong M., Wang X., Lyu M., Sun H., Cui Y., Chen C., Jiang Z., Sun F.* Regulation of the Function and Expression of EpCAM. Biomedicines. 2024; 12(5): 1129. doi: 10.3390/biomedicines12051129.

15. *Chen C., Zhao S., Karnad A., Freeman J.W.* The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. J Hematol Oncol. 2018; 11(1): 64. doi: 10.1186/s13045-018-0605-5.

16. *Xu H., Niu M., Yuan X., Wu K., Liu A.* CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. Exp Hematol Oncol. 2020; 9(1): 36. doi: 10.1186/s40164-020-00192-0.

17. *Okuyama H., Nogami W., Sato Y., Yoshida H., Tona Y., Tanaka Y.* Characterization of CD44-positive Cancer Stem-like Cells in COLO 201 Cells. Anticancer Res. 2020; 40(1): 169–76. doi: 10.21873/anticanres.13938.

18. *Brown T.C., Sankpal N.V., Gillanders W.E.* Functional Implications of the Dynamic Regulation of EpCAM during Epithelial-to-Mesenchymal Transition. Biomolecules. 2021; 11(7): 956. doi: 10.3390/biom11070956.

19. *Jaggupilli A., Elkord E.* Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 708036. doi: 10.1155/2012/708036.

20. *Huang J.L., Oshi M., Endo I., Takabe K.* Clinical relevance of stem cell surface markers CD133, CD24, and CD44 in colorectal cancer. Am J Cancer Res. 2021; 11(10): 5141–54.

21. *Yeung T.M., Gandhi S.C., Wilding J.L., Muschel R., Bodmer W.F.* Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(8): 3722–27. doi: 10.1073/pnas.0915135107.

22. *Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E., Biffoni M., Todaro M., Peschle C., De Maria R.* Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature. 2007; 445(7123): 111–15. doi: 10.1038/nature05384.

23. *Moreno-Londoño A.P., Robles-Flores M.* Functional Roles of CD133: More than Stemness Associated Factor Regulated by the Microenvironment. Stem Cell Rev Rep. 2024; 20(1): 25–51. doi: 10.1007/s12015-023-10647-6.

24. *Pospieszna J., Dams-Kozlowska H., Udomsak W., Murias M., Kucinska M.* Unmasking the Deceptive Nature of Cancer Stem Cells: The Role of CD133 in Revealing Their Secrets. Int J Mol Sci. 2023; 24(13): 10910. doi: 10.3390/ijms241310910.

25. *Kazama S., Kishikawa J., Kiyomatsu T., Kawai K., Nozawa H., Ishihara S., Watanabe T.* Expression of the stem cell marker CD133 is related to tumor development in colorectal carcinogenesis. Asian J Surg. 2018; 41(3): 274–78. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.12.002.

26. *Akbari M., Shomali N., Faraji A., Shanehbandi D., Asadi M., Mokhtarzadeh A., Shabani A., Baradaran B.* CD133: An emerging prognostic factor and therapeutic target in colorectal cancer. Cell Biol Int. 2020; 44(2): 368–80. doi: 10.1002/cbin.11243.

27. *Gisina A., Kim Y., Yarygin K., Lupatov A.* Can CD133 Be Regarded as a Prognostic Biomarker in Oncology: Pros and Cons. Int J Mol Sci. 2023; 24(24): 17398. doi: 10.3390/ijms242417398.

28. *Yu J., Zhou X., Shen L.* CXCR4-Targeted Radiopharmaceuticals for the Imaging and Therapy of Malignant Tumors. Molecules. 2023; 28(12): 4707. doi: 10.3390/molecules28124707.

29. *Yen J.H., Chang C.C., Hsu H.J., Yang C.H., Mani H., Liou J.W.* C-X-C motif chemokine ligand 12-C-X-C chemokine receptor type 4 signaling axis in cancer and the development of chemotherapeutic molecules. Tzu Chi Med J. 2024; 36(3): 231–39. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_52_24.

30. *Kogue Y., Kobayashi H., Nakamura Y., Takano T., Furuta C., Kawano O., Yasuma T., Nishimura T., D'Alessandro-Gabazza C.N., Fujimoto H., Gabazza E.C., Kobayashi T., Fukai I.* Prognostic Value of CXCL12 in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Tumor Resection. Pharmaceuticals (Basel). 2023; 16(2): 255. doi: 10.3390/ph16020255.

31. *Khare T., Bissonnette M., Khare S.* CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Colorectal Cancer: Therapeutic Target in Preclinical and Clinical Studies. Int J Mol Sci. 2021; 22(14): 7371. doi: 10.3390/ijms22147371.

32. *Yang Y., Sanders A.J., Dou Q.P., Jiang D.G., Li A.X., Jiang W.G.* The Clinical and Theranostic Values of Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM)/CD166 in Human Solid Cancers. Cancers (Basel). 2021; 13(20): 5187. doi: 10.3390/cancers13205187.

33. *Kalantari E., Taheri T., Fata S., Abolhasani M., Mehrazma M., Madjd Z., Asgari M.* Significant co-expression of putative cancer stem cell markers, EpCAM and CD166, correlates with tumor stage and invasive behavior in colorectal cancer. World J Surg Oncol. 2022; 20(1): 15. doi: 10.1186/s12957-021-02469-y.

Поступила/Received 02.11.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 05.03.2026
Принята к публикации/Accepted 12.03.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Крюкова Виктория Викторовна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 7136-0110. ORCID: 0009-0008-2228-3351.

**Цепелев Виктор Львович,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 4624-4537. Author ID (Scopus): 55548678900. ORCID: 0000-0002-2166-5154.

**Терешков Павел Петрович,** кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 5228-8808. Author ID (Scopus): 8583303300. ORCID: 0000-0002-8601-3499.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Крюкова Виктория Викторовна:** разработка концепции научной работы, интерпретация результатов исследования, статистическая обработка, написание черновика рукописи.

**Цепелев Виктор Львович:** существенный вклад в разработку концепции, интерпретация результатов исследования, анализ научной работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Терешков Павел Петрович:** получение и анализ результатов исследования, интерпретация результатов, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*
***Конфликт интересов***
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
***Соответствие принципам этики***
*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а), протокол № 98 от 11.11.19.*
***Информированное согласие***
*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Victoria V. Kryukova,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). ORCID: 0009-0008-2228-3351.
**Viktor L. Tsepelev,** MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). Author ID (Scopus): 55548678900. ORCID: 0000-0002-2166-5154.
**Pavel P. Tereshkov,** MD, PhD, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). Author ID (Scopus): 8583303300. ORCID: 0000-0002-8601-3499.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Victoria V. Kryukova:** development of the research concept, interpretation of the research results, statistical analysis, drafting of the manuscript.
**Viktor L. Tsepelev:** significant contribution to the development of the concept, interpretation of the research results, analysis of the research, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.
**Pavel P. Tereshkov:** collection and analysis of the research results, interpretation of the results, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including appropriately investigating and resolving questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

***Funding***
*This study required no funding.*
***Conflict of interests***
*The authors declare no conflicts of interest.*
***Compliance with Ethical Principles***
*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Chita State Medical Academy (39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia), protocol No. 98 dated November 11, 2019.*
***Voluntary informed consent***
*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-85-94
УДК: 618.146-006.6-08:615.28

CC BY 4.0

Для цитирования: *Долгова Д.Р., Генинг С.О., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Мягдиева И.Р., Генинг Т.П., Дарвин Нирмала Снеха.* Коэкспрессия длинных некодирующих РНК *MALAT1, HOTAIR, PVT1* с провоспалительными цитокинами в формировании платинорезистентного фенотипа при раке яичников. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 85–94.– doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-85-94
For citation: *Dolgova D.R., Gening S.O., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Myagdieva I.R., Gening T.P., Darwin Nirmala Sneha.* Coexpression of lncRNAs *MALAT1* and *HOTAIR* with pro-inflammatory cytokines in the formation of a platinum-resistant phenotype of ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 85–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-85-94

# КОЭКСПРЕССИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК *MALAT1, HOTAIR, PVT1* С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

**Д.Р. Долгова[1], С.О. Генинг[2], И.И. Антонеева[1,3], Т.В. Абакумова[1], И.Р. Мягдиева[1], Т.П. Генинг[1], Нирмала Снеха Дарвин[1]**

[1]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
[2]ООО «Лучи Здоровье»
Россия, 121205, г. Москва, ул. Нобеля, 7
[3]ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

**Аннотация**

**Введение.** Экспрессия основных медиаторов воспалительного сигналинга – цитокинов и длинных некодирующих РНК (днРНК) **–** играет значительную роль в течении опухолевого процесса и формировании платинорезистентного фенотипа рака яичников (РЯ). **Цель исследования –** оценить коэкспрессию длинных некодирующих РНК *HOTAIR, MALAT1, PVT1* с провоспалительными цитокинами в плазме крови как признак возможного формирования платинорезистентного фенотипа рака яичников. **Материал и методы.** В исследование включено 46 пациенток с первичным раком яичников, проходивших лечение в Ульяновском онкологическом диспансере в 2018–21 гг., и 12 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (группа сравнения). Из 2 мл плазмы крови пациенток до начала лечения выделяли РНК с последующими обратной транскрипцией и полимеразной цепной реакцией для анализа экспрессии *HOTAIR, MALAT1, PVT1*. В плазме крови также определяли уровни цитокинов IL-1β, -10, -17A, -18. Пациентки с РЯ были разделены на 2 группы по продолжительности бесплатинового интервала. **Результаты.** Установлено, что экспрессия в плазме длинных некодирующих РНК *HOTAIR, MALAT1, PVT1* у больных раком яичников значимо выше, чем в плазме у пациенток с доброкачественными опухолями яичников. Экспрессия *HOTAIR* в плазме крови также была выше при раке яичников III–IV стадии, чем при РЯ I–II стадии. У пациенток с платинорезистентным раком яичников был значимо ниже уровень IL-17A и IL-10 по сравнению с группой сравнения, но выше IL-1β и IL-10, чем у больных платиночувствительным РЯ. Установлена корреляция между экспрессией днРНК *MALAT1* и уровнем цитокина IL-18 в сыворотке крови. **Заключение.** Уровень экспрессии днРНК *PVT1* в сыворотке крови пациенток с РЯ коррелирует со временем выживания без прогрессирования и позволяет оценить вероятность рецидива заболевания. Сочетанный уровень коэкспрессии днРНК *MALAT1* и IL-18 в сыворотке крови может быть использован как предиктивный маркер для выявления платинорезистентного РЯ, а их сочетанная гиперэкспрессия с провоспалительными цитокинами до начала химиотерапии обладает прогностическим потенциалом маркера платинорезистентности рака яичников. В модель оценки риска прогрессирования РЯ в первые 6 мес от постановки диагноза включены данные экспрессии *MALAT1* и *HOTAIR* и сывороточные уровни IL-1β, -18 до начала терапии, при этом значение коэффициента (К) выше 1,65 свидетельствует о высоком риске прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова: рак яичников, длинные некодирующие РНК *HOTAIR, MALAT1, PVT1*, цитокины, платинорезистентность, жидкостная биопсия.**

**Долгова Динара Ришатовна,** dolgova.dinara@yandex.ru

# COEXPRESSION OF LNCRNAS *MALAT1*, *HOTAIR* AND *PVT1* WITH PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE FORMATION OF A PLATINUM-RESISTANT PHENOTYPE OF OVARIAN CANCER

**D.R. Dolgova[1], S.O. Gening[2], I.I. Antoneeva[1,3], T.V. Abakumova[1], I.R. Myagdieva[1], T.P. Gening[1], Nirmala Sneha Darwin[1]**

[1]Ulyanovsk State University
42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia
[2]Luchi Zdorovye LLC
7, Nobel St., Moscow, 121205, Russia
[3]Regional Clinical Oncology Dispensary
90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia

**Abstract**

**Background.** Expression of the main mediators of inflammatory signaling – cytokines and long non-coding RNAs (lncRNAs) – determines the course of the tumor process and the formation of a platinum-insensitive phenotype in ovarian cancer. **The aim of the study** was to evaluate the co-expression of long non-coding RNAs *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1* with proinflammatory cytokines in blood plasma during the formation of a platinum-insensitive phenotype in ovarian cancer. **Material and Methods.** The study included 46 patients with primary ovarian cancer treated at the Ulyanovsk Oncology Center in 2018–2020. RNA was isolated from 2 ml of patients' blood plasma before treatment, followed by reverse transcription and polymerase chain reaction to analyze the expression of *HOTAIR*, *MALAT1*, and *PVT1*. Plasma levels of the cytokines IL-1β, -10, -17A, and -18 were also determined. Ovarian cancer patients were divided into 2 groups based on the duration of the platinum-free interval. **Results.** Plasma expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) *HOTAIR*, *MALAT1*, and *PVT1* was found to be significantly higher in patients with ovarian cancer than in patients with benign ovarian tumors. Plasma *HOTAIR* expression was also higher in stages III–IV ovarian cancer compared to stages I–II. Patients with platinum-insensitive ovarian cancer had significantly lower levels of IL-17A and IL-10 compared to patients in the comparison group, but higher levels of IL-1β and IL-10 compared to patients in the platinum-sensitive group. A correlation was found between the levels of lncRNA *MALAT1* and IL-18. **Conclusion.** The serum expression level of *PVT1* lncRNA in ovarian cancer patients correlates with progression-free survival and allows for assessing the likelihood of disease recurrence. Serum coexpression of *MALAT1* and IL-18 lncRNAs can be used as a predictive marker for identifying platinum-insensitive ovarian cancer. Their combined overexpression with proinflammatory cytokines and IL-1β before chemotherapy has prognostic potential as a marker of platinum resistance in ovarian cancer. A prognostic model for assessing the risk of cancer progression in the first 6 months after diagnosis includes *MALAT1* and *HOTAIR* expression data at the start of therapy and serum IL-1β and -18 levels. A K-value above 1.65 indicates a high risk of disease progression.

**Key words: ovarian cancer, long non-coding RNAs *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1*, cytokines, platinum resistance, liquid biopsy.**

## Введение

Рак яичников (РЯ) входит в первую десятку злокачественных новообразований у женщин по показателям заболеваемости и смертности в мире. При этом 5-летняя выживаемость даже в развитых странах не превышает 46,2 % [1]. Наличие первичной или приобретенной резистентности к платиносодержащей химиотерапии (ХТ) является важной проблемой при эпителиальном РЯ, сужая круг лечебных опций [2].

Длинные некодирующие РНК (днРНК) регулируют множество физиологических и патологических процессов, включая канцерогенез, действуя не только в самой опухолевой клетке, но и в опухолевом микроокружении [3]. Показано, что днРНК влияют на все ключевые признаки рака, в том числе на опухоль-ассоциированное воспаление [4–6]. Очевидно, что воспалительные цитокины широко вовлечены в канцерогенез РЯ [7]. HOX antisense intergenic RNA (*HOTAIR*) является одной из днРНК, участвующих в воспалительном сигналинге [8], в том числе в опухолевой паренхиме при РЯ [9]. Гиперэкспрессия *HOTAIR* в ткани РЯ связана с неблагоприятными клиническими характеристиками [10], а также химиорезистентностью опухоли [11]. Metastasis-specific lung adenocarcinoma transcript (*MALAT1*) способна регулировать экспрессию провоспалительных цитокинов различными типами клеток [12, 13]. Повышение содержания экзосомальной *MALAT1* в сыворотке крови коррелирует со снижением общей выживаемости при РЯ [14]; наличие отдаленных метастазов связано с гиперэкспрессией *MALAT1* в плазме [15]. Индукция plasmacytoma variant translocation 1 (*PVT1*) спо-

собствует выживанию, росту и миграции опухолевых клеток. Напротив, снижение уровня *PVT1* эффективно подавляет метастатическое поведение и распространение опухолевых клеток в клеточных линиях и моделях *in vivo* [16].

Опухоль-ассоциированное воспаление является неотъемлемым компонентом развития злокачественного процесса – одной из определяющих его характеристик [17]. Клетки паренхимы и стромы солидных опухолей взаимодействуют друг с другом посредством множества воспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов, факторов роста [18]. Связываясь с рецепторами и активируя соответствующий сигналинг, медиаторы изменяют экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла, апоптоза и аутофагии, пролиферации, а также провоцируют развитие химиорезистентности [19]. Более того, воспалительное и гипоксичное микроокружение опухолевой клетки снижает уровень ее дифференцировки и придает стволовые свойства, за счет которых клетка становится способной в одиночку воспроизвести всю гистологическую структуру первичного очага и приобретает высокую устойчивость к лекарственному лечению [20].

Использование цитокинов в качестве терапевтических агентов при иммунотерапии, к сожалению, мало влияет на лечение онкологических пациентов вследствие низкой эффективности, небольшого терапевтического окна [21], а также возможности развития тяжелых нежелательных явлений [22]. При канцерогенезе возникает хроническое воспаление с локальным синтезом ряда цитокинов с хемотаксическими, ангиогенными и пролиферативным свойствами. В низких концентрациях, недостаточных для противоопухолевого действия, эти цитокины вызывают усиление роста опухоли [23]. IL-18 (IL-1F4) – один из 7 агонистов семейства IL-1 с провоспалительной активностью [24, 25], которая также обусловлена способностью активировать транскрипционный фактор NF-kB [26], демонстрирующий проопухолевую активность при РЯ [27]. Семейство цитокинов IL-17 синтезируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками, и их роль в канцерогенезе солидных опухолей неоднозначна и зависит от того, с какими клеточными компонентами иммунитета они взаимодействуют [28]. Показано, что уровень IL-17A в плазме крови может быть маркером и благоприятного, и неблагоприятного прогноза в зависимости от типа опухоли [29].

**Цель исследования –** оценить коэкспрессию длинных некодирующих РНК *HOTAIR, MALAT1, PVT1* с провоспалительными цитокинами в плазме крови как признак возможного формирования платинорезистентного фенотипа рака яичников.

## Материал и методы

В исследование включено 46 пациенток с первичным верифицированным эпителиальным раком яичников (табл. 1), проходивших лечение в гинекологическом отделении ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска в 2018–2021 гг. Критерии включения в исследование: возраст не менее 50 лет; отсутствие синхронно развивающихся злокачественных опухолей; отсутствие хронических инфекционных и острых заболеваний; отсутствие хирургических вмешательств в предыдущие 12 мес; гистологически верифицированный эпителиальный РЯ III и IV стадии до начала терапии; добровольное информи-

**Таблица 1/Table 1**

**Клинические характеристики больных раком яичников, которым выполнялся анализ на свободно циркулирующие lncRNA и цитокины в крови**

**Clinical characteristics of ovarian cancer patients who underwent analysis of circulating lncRNA and cytokines in the blood**

| Показатель/Parameter | Число пациенток/ Number of patients |
|---|---|
| Возраст – медиана (IQR Q1–Q3), лет/Age – median (IQR Q1–Q3), years – 60,5 (53–67,5) | |
| Уровень CA-125 в крови до лечения – медиана, ЕД/мл/ CA-125 blood level before treatment – median, U/ml –355,5 (259,3–976,3) | |
| Стадия по FIGO/FIGO stage | |
| I | 6 (13,0 %) |
| II | 2 (4,3 %) |
| III | 26 (56,5 %) |
| IV | 12 (26,1 %) |
| Наличие асцита на момент первичной диагностики/ Ascite sat the time of initial diagnosis | |
| Да/Yes | 26 (56,5 %) |
| Нет/No | 20 (43,5 %) |
| Степень дифференцировки/Degree of differentiation | |
| Высокая/High | 15 (32,6 %) |
| Умеренная/Moderate | 6 (13,1 %) |
| Низкая/Low | 25 (54,3 %) |
| Режим химиотерапии/Chemotherapy regimen | |
| Неоадъювантная/Neoadjuvant | 31 (67,4 %) |
| Адъювантная/Adjuvant | 15 (32,6 %) |
| Циторедуктивная операция в ходе первичного лечения/ Cytoreductive surgery during primary treatment | |
| Оптимальная/ Optimal | I–II стадия – 8 (100 %) |
| | III – 9 (34,6 %) |
| | IV – 2 (16,7 %) |
| Неоптимальная/ Suboptimal | I–II стадия – 0 (0 %) |
| | III – 17 (65,4 %) |
| | IV – 10 (83,3 %) |
| Выполнена/Completed | 33 (73,3 %) |
| Не выполнена/ Not completed | 13 (26,7 %) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Последовательность праймеров для анализа экспрессии длинных некодирующих РНК**

**Primer sequence for long non-coding RNA expression analysis**

| днРНК/lncRNA | Последовательность прямого праймера/ Forward primer sequence | Последовательность обратного праймера/ Reverse primer sequence |
|---|---|---|
| *MALAT1* | TTG CCA CTT CTC AAC CGT CC | TCA AAC ACC TCA CAA AAC CCC |
| *HOTAIR* | AGT TCC ACA GAC CAA CAC CC | CGT TCC ATT CCA CTG CGA AG |
| *PVT1* | TGA CTC TCC TTG TCA TGA GCC | ACT TGA ACG AAG CTC CAT GC |
| *U6* (ген-рефери)/(referee gene) | CTC GCT TCG GCA GCA CA | AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

рованное согласие, соответствующее принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (2013 г.). В группу сравнения вошло 12 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ), в возрасте от 40 до 60 лет (медиана – 55 лет), не имевших онкологически отягощенного анамнеза.

Образцы плазмы крови были получены после первичной диагностики до начала противоопухолевого лечения. Решение о тактике ведения пациенток (использование полихимиотерапии в адъювантном или неоадъювантном режиме) было принято Консилиумом врачей-онкологов ГУЗ «Клинический онкологический диспансер» на основании Стандартов лечения рака яичников [30].

При анализе клинико-морфологических параметров обследованных пациенток с РЯ учитывались возраст, стадия опухолевого процесса, согласно классификациям AJCCTNM 8-го пересмотра (2018 г.) и FIGO (8-е издание, 2016 г.), степень дифференцировки, наличие асцита на момент постановки диагноза, уровень СА-125 в сыворотке крови до начала лечения (табл. 1).

Пациентки получили стандартное лечение первичной опухоли (6 курсов ХТ по схеме ТР (карбоплатин AUC 6 + паклитаксел 175 мг/м$^2$) и циторедуктивную операцию на I или II этапе лечения). После первичного лечения пациентки динамически наблюдались и были разделены на 2 группы по времени наступления первого рецидива:

– 1-я группа – платинорезистентный РЯ (прогрессирование во время и менее чем через 4 нед после окончания ХТ и ранний рецидив, менее чем через 6 мес после последнего курса ХТ);

– 2-я группа – платиночувствительный РЯ (рецидив более чем через 6 мес), согласно GCIG 4$^{th}$ Ovarian Cancer Consensus Conference [31].

Прогрессирование наступило у 29 (76,3 %) пациенток с РЯ III–IV стадии.

Из группы сравнения в общую группу пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников переместилось 8 человек, имевших по результатам оперативного вмешательства РЯ I и II стадии по FIGO. Показатели экспрессии днРНК *HOTAIR, MALAT1, PVT1* в плазме крови пациенток с РЯ I–II стадии не отличались от таковых в группе сравнения (пациентки с ДОЯ).

Образцы плазмы, выделенные из 2 мл ЭДТА венозной крови, хранили при -80 °С до этапа выделения. Для удаления клеточного дебриса кровь центрифугировали дважды – при 600g в течение 20 мин при комнатной температуре и повторно при 6 000g в течение 20 мин при комнатной температуре. Выделение свободно циркулирующих нуклеиновых кислот (НК), в том числе днРНК, проводили с использованием коммерческого набора KIRCN2000 на магнитных частицах SileksMagNA-Direct (ООО “Sileks”, г. Москва, Россия). Процедура выделения включала первоначальный лизис и денатурацию для освобождения НК от комплексов с белками и другими компонентами с использованием лизирующего буфера (20 мин, комнатная температура). В последующем добавляли 5 мкл суспензированных магнитных частиц SileksMagNA-Direct с инкубацией в течение 10 мин при комнатной температуре. Элюция выделенных НК проводилась с использованием специального буфера ElutionSileksMagNA-Direct после инкубации при 80 °С в течение 5 мин. Во избежание возможной деградации растворенной РНК сразу после выделения проводили постановку реакции обратной транскрипции с использованием набора MMLV RT Kit (ООО «Евроген», г. Москва). Затем проводили RT-qPCR с использованием интеркалирующего красителя Sybr. Праймеры для анализируемых днРНК были подобраны с использованием программы PrimerBlast на основании нуклеотидной последовательности из базы данных NCBIGenBank. В качестве гена-рефери (housekeeping) для днРНК использован *U6* (табл. 2). ПЦР проводилась в триплетах на амплификаторе CFX-96, (BioRad, USA). Расчет ΔCq (нормализованной экспрессии днРНК) проводили с использованием ПО CFXManagerBio-RadLaboratories [32]. Последовательности праймеров приведены в табл. 2. Содержание цитокинов IL-1β, IL-10, IL-17A, IL-18 в сыворотке крови пациенток с РЯ оценивали иммуноферментным методом наборами производства ЗАО ВекторБест (Россия).

Анализ данных осуществляли при помощи прикладного пакета STATISTICA 13.0, Jamovi 2.4.14. Данные в таблицах представлены как медианы с интерквартильным размахом. Уровень статистической значимости оценивали при по-

Таблица 3/Table 3

**Экспрессия днРНК в плазме крови пациенток с опухолями яичников**

**LncRNA expression in the blood plasma of patients with ovarian cancer (Me (Q1–Q3))**

| Группа/Group | | *HOTAIR* | *PVT1* | *MALAT1* |
|---|---|---|---|---|
| | | Относительная экспрессия/Relative expression | | |
| Группа сравнения/ Comparison group (n=12) | | 0,822 (0,268–2,814) | 0,948 (0,463–4,671) | 0,633 (0,391–0,974) |
| Рак яичников/ Ovarian cancer | Платинорезистентный/ Platinum-resistant (n=24) | 2,378 (1,326–3,14) $p_1$=0,039 | 2,378 (1,169–4,656) | 0,752 (0,411–1,202) |
| | Платиночувствительный/ Platinum-sensitive (n=22) | 2,17 (1,169–4,656) $p_1$=0,042 | 1,284 (1,043–1,926) | 1,710 (0,713–1,426) $p_1$=0,015 |

Примечания: $p_1$ – значимые различия по сравнению с группой сравнения; таблица составлена авторами.

Notes: $p_1$ indicates a statistically significant difference between the ovarian cancer group and comparison group; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**Уровень цитокинов в плазме крови пациенток с опухолями яичников**

**Cytokine levels in the blood plasma of patients with ovarian cancer (Me (Q1–Q3))**

| Группа/Group | | Уровень цитокинов, пг/мл/Cytokine levels, pg/ml | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | IL-17A | IL-10 | IL-18 | IL-1β |
| Группа сравнения/ Comparison group (n=12) | | 63,54 (51,23–70,13) | 4,25 (3,89–6,91) | 255,77 (214,24–319,03) | 1,64 (0,82–2,08) |
| Рак яичников/ Ovarian cancer | Платинорезистентный/ Platinum-resistant (n=24) | 44,12 (37,91–61,63) $p_1$=0,038 | 10,90 (4,68–18,01) $p_1$=0,015 | 245,00 (149,00–389,00) | 1,73 (1,27–3,98) |
| | Платиночувствительный/ Platinum-sensitive (n=22) | 54,74 (46,02–64,34) | 5,79 (4,55–8,24) $p_2$=0,011 | 219,00 (176,00–309,00) | 1,02 (0,62–1,76) $p_2$=0,045 |

Примечания: $p_1$ – значимые различия по сравнению с группой сравнения; $p_2$ – значимые различия по сравнению с платинорезистентным раком яичников (ANOVA); таблица составлена авторами.

Notes: $p_1$ indicates a statistically significant difference between platinum-resistant and comparison groups; $p_2$ indicates a statistically significant difference between platinum-sensitive and platinum-resistant groups; created by the authors.

мощи критерия one-way Anova, точного критерия Фишера (F). Рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Методы регрессии Кокса и Каплана–Майера с использованием точки разделения значений (cutpoint) были использованы для анализа времени без прогрессирования (ВБП), с указанием границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Чувствительность и специфичность используемых показателей в модели оценивали путем анализа ROC-кривой, а качество прогностической модели – по площади под кривой (AUC). Результат считался статистически значимым при p<0,05.

**Результаты**

Мы установили, что уровни днРНК *MALAT1* (p=0,045), *HOTAIR* (p=0,023), *PVT1* (p=0,011) в плазме пациенток с РЯ были значимо выше показателей в группе сравнения (табл. 3). Экспрессия *HOTAIR* при РЯ I–II и III стадиях была ниже, чем при РЯ IV стадии (p=0,127). Наличие отдаленных метастазов было связано с гиперэкспрессией *HOTAIR* (p=0,042). Степень дифференцировки опухоли (p=0,452) и уровень СА-125 (p=0,289) не имели взаимосвязи с плазменным уровнем *HOTAIR*. Установлена положительная связь средней силы между плазменными уровнями *HOTAIR* и *MALAT1* (r=0,393, p=0,025). Значимых различий в экспрессии *MALAT1* и *PVT1* в плазме крови пациенток с РЯ в зависимости от степени дифференцировки, гистотипа опухоли и объема циторедуктивной операции не выявлено.

По результатам наших исследований уровень IL-10 в плазме крови на терминальных стадиях РЯ выше такового на начальных стадиях заболевания (p=0,019) и в группе сравнения (p=0,012). При этом IL-1β, IL-17A, IL-18 значимо не изменяются на разных стадиях РЯ по сравнению с группой сравнения [33]. У пациенток с платинорезистентным РЯ значимо ниже уровень IL-17A и IL-10 по сравнению с больными группы сравнения, но уровень IL-1β и IL-10 выше по сравнению с пациентками с платиночувствительным РЯ (табл. 4).

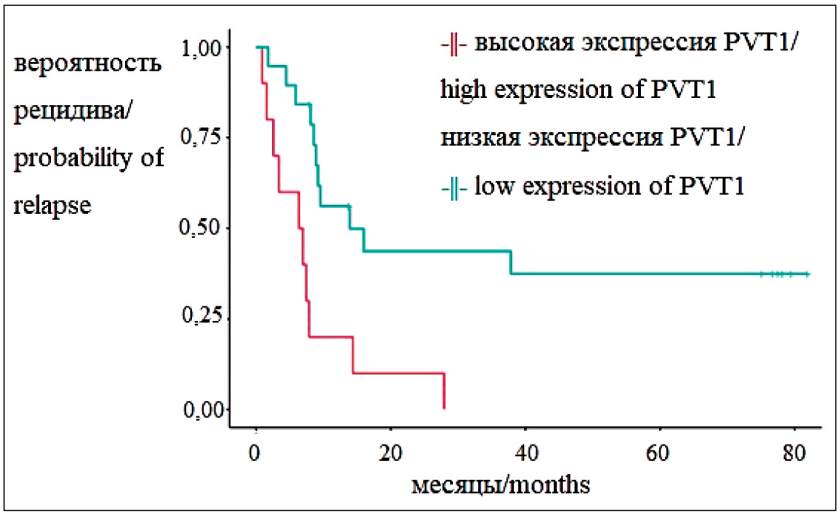



Рис. 1. Кривая времени без прогрессирования у больных раком яичников в зависимости от экспрессии *PVT1* в плазме крови (cut point=2,98) (Log-rank=0,015). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer depending on *PVT1* expression in blood plasma (cut point=2.98) (Log-rank=0.015). Note: created by the authors

При сочетанной оценке содержания днРНК и цитокинов мы установили наличие связи между уровнями *MALAT1* и IL-18. При использовании многофакторного анализа (модель линейной регрессии) выявлены значимые различия в значениях экспрессии *MALAT1* и уровня IL-18 у пациенток с платиночувствительным и платинорезистентным РЯ. При этом для *MALAT1* предиктивным уровнем являлись значения выше 5,82 (cut-point), для IL-18 – 520,20 пг/мл (cut-point). Сочетанная гиперэкспрессия *MALAT1* и IL-18 в сыворотке крови также может использоваться как предиктивный маркер для выявления платинорезистентного РЯ (F=7,42, p=0,003). Сочетанная гиперэкспрессия *MALAT1* и IL-1β в сыворотке крови также наблюдалась у пациенток с платинорезистентным вариантом РЯ (F=3,22, p=0,048), при этом предиктивный уровень IL-1β составил 3,912 пг/мл (cut-point). Учитывая эти данные, мы предположили, что прогностическая модель оценки риска прогрессирования РЯ может включать данные экспрессии днРНК *MALAT1, HOTAIR* и провоспалительных цитокинов IL-18, IL-1β в сыворотке.

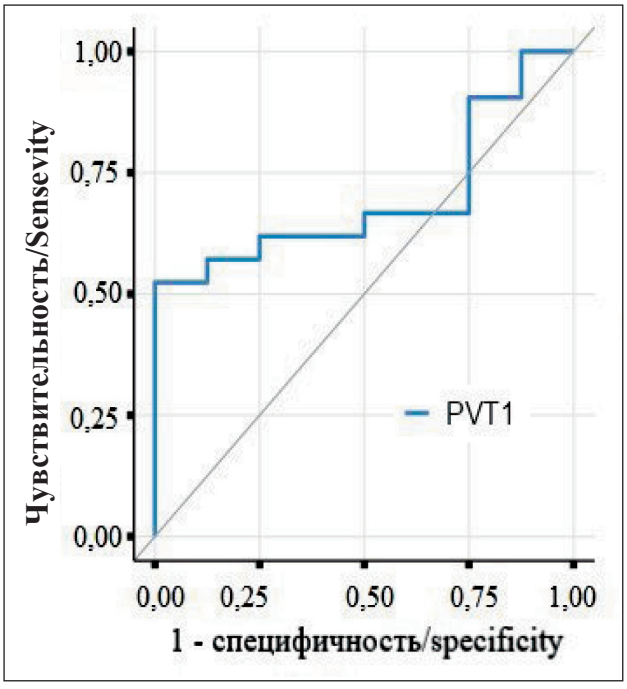



Рис. 2. ROC-кривая зависимости возникновения прогрессирования/рецидива рака яичников от экспрессии *PVT1* в плазме крови. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. ROC curve of the dependence of the occurrence of progression/relapse on the expression of *PVT1* in blood plasma in ovarian cancer. Note: created by the authors

При увеличении экспрессии днРНК *PVT1* в плазме крови (cut-point=2,98) медиана ВБП составляет 6,6 [95 % ДИ 3,4–7,8] мес. При сниженной экспрессии *PVT1* в плазме крови медиана ВБП – 13,9 [95 % ДИ 9,2 – Н/О] мес (Log-rank=0,015) (рис. 1). Вероятность возникновения рецидива при уровне экспрессии *PVT1* выше 2,98 составила 75,9 % (AUC = 0,696), чувствительность – 53,38, специфичность – 1,00 (p=0,005) (рис. 2).

При использовании регрессионного анализа по Коксу установлено, что при увеличении экспрессии *PVT1* в плазме крови на 1 единицу риск возникновения рецидива увеличивается в 1,20 (95 % ДИ 1,04–1,39, p=0,015) раза. Модель оценки риска прогрессирования РЯ в первые 6 мес от постановки диагноза, включающая данные экспрессии *MALAT1* и *HOTAIR*, сывороточные уровни IL-18 и IL-1β до начала противоопухолевого лечения, получена с использованием множественной линейной регрессии. Значение коэффициента выше 1,65 соответствовало высокому риску развития прогрессирования заболевания (p=0,038).

$$\text{Коэффициент прогрессирования} = 0{,}770 + 0{,}034 \times A - 0{,}060 \times B + 0{,}0003 \times C - 0{,}119 \times D,$$

где A – экспрессия *HOTAIR* до лечения; B – экспрессия *MALAT1* до лечения; C – уровень IL-18 до лечения; D – уровень IL-1β до лечения в сыворотке крови пациенток РЯ.

Данная модель проверена на 25 пациентках с РЯ, находившихся под динамическом наблюдении бо-

лее 1 года после окончания химиотерапии. В 75 % случаев она показала свою эффективность.

**Обсуждение**

Платиносодержащая ХТ в первой линии является «золотым» стандартом лечения больных РЯ. При этом те пациентки, у которых развивается прогрессирование во время/в первые 6 мес после ХТ, получают токсичное лечение без клинического преимущества. В настоящее время панель прогностических биомаркеров, позволяющих выделить данную группу больных до начала терапии, в клинической практике не используется.

Показано, что воспалительные медиаторы способствуют прогрессированию и развитию химиорезистентности РЯ [34]. Находясь в системной циркуляции, цитокины могут участвовать в подготовке преметастатических ниш [35], опосредовать прометастатические взаимодействия циркулирующих опухолевых клеток с клетками крови [36]. Известна роль *MALAT1* и *HOTAIR* в развитии платинорезистентности РЯ посредством активации противоапоптотических сигнальных путей [37], индукции стволовых свойств [38]. *PVT1* – это амплифицированная и сверхэкспрессируемая днРНК при раке яичников. *PVT1* способствует пролиферации, миграции, инвазивности и процессу эпителиально-мезенхимального перехода раковых клеток яичников и имеет большое прогностическое значение для выживаемости и ответа на таргетную терапию [39]. Согласно результатам нашего исследования, увеличение экспрессии *PVT1* в плазме крови при РЯ повышает риск возникновения рецидива.

Наши данные позволяют предположить, что повышение экспрессии *MALAT* и *HOTAIR* в плазме крови и поступление в кровоток воспалительных цитокинов при РЯ запускаются одними процессами в организме-опухоленосителе. Причиной этого явления могут быть как активная и пассивная секреция опухолевой тканью, так и ответ организма-опухоленосителя на прогрессирование болезни. Выявление подобного системного эффекта РЯ до лечения может быть полезным в детекции и поиске методов преодоления платинорезистентности.

**Заключение**

Уровень экспрессии днРНК *PVT1* в сыворотке крови пациентов при РЯ коррелирует со временем выживания без прогрессирования и позволяет оценить вероятность рецидива заболевания. Уровень коэкспрессии днРНК *MALAT1* и IL-18 сыворотке крови больных может быть использован как предиктивный маркер для выявления платинорезистентного РЯ, а их сочетанная гиперэкспрессия с цитокином IL-1β до химиотерапии обладает прогностическим потенциалом маркера платинорезистентности РЯ. В модель оценки риска прогрессирования рака яичников в первые 6 мес от постановки диагноза включены данные экспрессии днРНК – *MALAT1* и *HOTAIR* до начала терапии и сывороточные уровни IL-1β, -18, значение коэффициента выше 1,65 свидетельствует о высоком риске прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE


1. *Zhu B., Gu H., Mao Z., Beeraka N.M., Zhao X., Anand M.P., Zheng Y., Zhao R., Li S., Manogaran P., Fan R., Nikolenko V.N., Wen H., Basappa B., Liu J.* Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. J Glob Health. 2024; 14: 04155. doi: 10.7189/jogh.14.04155.

2. *Havasi A., Cainap S.S., Havasi A.T., Cainap C.* Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. Medicina (Kaunas). 2023; 59(3): 544. doi: 10.3390/medicina59030544.

3. *Gosia M., Doshi G., Parab S., Godad A.* Long Non-Coding, Micro, and Circular RNAs in Ovarian Cancer Metastasis: Pathways and Treatment Approaches. Reprod Sci. 2025; 32(9): 2842–63. doi: 10.1007/s43032-025-01948-x.

4. *Wang J., Zhang X., Chen W., Hu X., Li J., Liu C.* Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks. Int J Cancer. 2020; 146(4): 906–16. doi: 10.1002/ijc.32277.

5. *Ma S., Long T., Huang W.J.M.* Noncoding RNAs in inflammation and colorectal cancer. RNA Biol. 2020; 17(11): 1628–35. doi: 10.1080/15476286.2019.1705610.

6. *Franco P.I.R., Neto J.R.D.C., de Menezes L.B., Machado J.R., Miguel M.P.* Revisiting the hallmarks of cancer: A new look at long noncoding RNAs in breast cancer. Pathol Res Pract. 2023; 243: 154381. doi: 10.1016/j.prp.2023.154381.

7. *Santiago A.E., Paula S.O.C., Carvalho A.T., Cândido E.B., Furtado R.S., Silva Filho A.L.D.* Systemic Inflammatory Patterns in Ovarian Cancer Patients: Analysis of Cytokines, Chemokines, and Microparticles. Rev Bras Ginecol Obstet. 2023; 45(12): e780–89. doi: 10.1055/s-0043-1772590.

8. *Price R.L., Bhan A., Mandal S.S.* HOTAIR beyond repression: In protein degradation, inflammation, DNA damage response, and cell signaling. DNA Repair (Amst). 2021; 105: 103141. doi: 10.1016/j.dnarep.2021.103141.

9. *Fan L., Lei H., Lin Y., Zhou Z., Li J., Wu A., Shu G., Roger S., Yin G.* Hotair promotes the migration and proliferation in ovarian cancer by miR-222-3p/CDK19 axis. Cell Mol Life Sci. 2022; 79(5): 254. doi: 10.1007/s00018-022-04250-0.

10. *Clack K., Soda N., Kasetsirikul S., Kline R., Salomon C., Shiddiky M.J.A.* An Interfacial Affinity Interaction-Based Method for Detecting HOTAIR lncRNA in Cancer Plasma Samples. Biosensors (Basel). 2022; 12(5): 287. doi: 10.3390/bios12050287.

11. *Wang W., Fang F., Ozes A., Nephew K.P.* Targeting Ovarian Cancer Stem Cells by Dual Inhibition of HOTAIR and DNA Methylation. Mol Cancer Ther. 2021; 20(6): 1092–1101. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0826.

12. *Khalaf S.E., Abdelfattah S.N., Hasona N.A.* Crosstalk Between Long Non-coding RNA MALAT1, miRNA-181a, and IL-17 in Cirrhotic Patients and Their Possible Correlation SIRT1/NF-Kβ Axis. Indian J Clin Biochem. 2025; 40(4): 660–67. doi: 10.1007/s12291-024-01203-1.

13. *Zhou Y., Li X., Duan Y., Luo Y., Tang S., Wang J.* LncRNA MALAT-1 regulates the growth of interleukin-22-stimulated keratinocytes via the miR-330-5p/S100A7 axis. Autoimmunity. 2022; 55(1): 32–42. doi: 10.1080/08916934.2021.2001802.

14. *Qiu J.J., Lin X.J., Tang X.Y., Zheng T.T., Lin Y.Y., Hua K.Q.* Exosomal Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Promotes Angiogenesis and Predicts Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. Int J Biol Sci. 2018; 14(14): 1960–73. doi: 10.7150/ijbs.28048.

15. *Chen Q., Su Y., He X., Zhao W., Wu C., Zhang W., Si X., Dong B., Zhao L., Gao Y., Yang X., Chen J., Lu J., Qiao X., Zhang Y.* Plasma long non-coding RNA MALAT1 is associated with distant metastasis in patients with epithelial ovarian cancer. Oncol Lett. 2016 12(2): 1361–66. doi: 10.3892/ol.2016.4800.

16. *Tabury K., Monavarian M., Listik E., Shelton A.K., Choi A.S., Quintens R., Arend R.C., Hempel N., Miller C.R., Györrfy B., Mythreye K.* PVT1 is a stress-responsive lncRNA that drives ovarian cancer metastasis and chemoresistance. Life Sci Alliance. 2022; 5(11): e202201370. doi: 10.26508/lsa.202201370.

17. *Senga S.S., Grose R.P.* Hallmarks of cancer – the new testament. Open Biol. 2021; 11(1): 200358. doi: 10.1098/rsob.200358.

18. *D'Alterio C., Scala S., Sozzi G., Roz L., Bertolini G.* Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion. Semin Cancer Biol. 2020; 60: 351–61. doi:10.1016/j.semcancer.2019.08.019.

19. *Jordan K.R., Sikora M.J., Slansky J.E., Minic A., Richer J.K., Moroney M.R., Hu J., Wolsky R.J., Watson Z.L., Yamamoto T.M., Costello J.C., Clauset A., Behbakht K., Kumar T.R., Bitler B.G.* The Capacity of the Ovarian Cancer Tumor Microenvironment to Integrate Inflammation Signaling Conveys a Shorter Disease-free Interval. Clin Cancer Res. 2020; 26(23): 6362–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1762.

20. *Mazzoldi E.L., Pastò A., Pilotto G., Minuzzo S., Piga I., Palumbo P., Carella M., Frezzini S., Nicoletto M.O., Amadori A., Indraccolo S.* Comparison of the Genomic Profile of Cancer Stem Cells and Their Non-Stem Counterpart: The Case of Ovarian Cancer. J Clin Med. 2020; 9(2): 368. doi: 10.3390/jcm9020368.

21. *Berraondo P., Cuesta R., Aranda F., Martinez-Riaño A., Eguren-Santamaria I., Luri-Rey C., Risson A, Melero A., Gomis G., Melero I.* Immunocytokines and cytokine neutralization for cancer immunotherapy. Trends Cancer. 2025; 11(8): 790–805. doi: 10.1016/j.trecan.2025.04.014.

22. *Propper D.J., Balkwill F.R.* Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2022; 19(4): 237–53. doi: 10.1038/s41571-021-00588-9.

23. *Wang Y., Lin A., Liu Z., Cheng Q., Zhang J., Luo P.* Tumor Microenvironment Onmyoji: Cytokines with Dual Protumor and Antitumor Roles. Cancer Commun (Lond). 2026; 46: 0008. doi: 10.34133/cancomm.0008.

24. *Li L., Yu R., Cai T., Chen Z., Lan M., Zou T., Wang B., Wang Q., Zhao Y., Cai Y.* Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. Int Immunopharmacol. 2020; 88: 106939. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106939.

25. *Al-Kadhimi Z., Callahan M., Fehniger T., Cole K.E., Vose J., Hinrichs S.* Enrichment of innate immune cells from PBMC followed by triple cytokine activation for adoptive immunotherapy. Int Immunopharmacol. 2022; 113(Pt A): 109387. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109387.

26. *Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H.* Interleukin-18 in Health and Disease. Int J Mol Sci. 2019; 20(3): 649. doi: 10.3390/ijms20030649.

27. *Kaplanski G.* Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. Immunol Rev. 2018; 281(1): 138–53. doi: 10.1111/imr.12616.

28. *Hoover A.A., Hufnagel D.H., Harris W., Bullock K., Glass E.B., Liu E., Barham W., Crispens M.A., Khabele D., Giorgio T.D., Wilson A.J., Yull F.E.* Increased canonical NF-kappaB signaling specifically in macrophages is sufficient to limit tumor progression in syngeneic murine models of ovarian cancer. BMC Cancer. 2020; 20(1): 970. doi: 10.1186/s12885-020-07450-8.

29. *McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L.* The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. Immunity. 2019; 50(4): 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.

30. *Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3s2): 145–55. [*Tyulyandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Tyulyanina A.S., Urmancheeva A.F., Khokhlova S.V.* Guidelines for treating ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancers. Malignant Tumors: RUSSCO guidelines 2018; 8(3s2): 145–55. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-145-155. EDN: GHFCFO.

31. *Stuart G.C., Kitchener H., Bacon M., duBois A., Friedlander M., Ledermann J Marth C., Thigpen T., Trimble E; participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC); Gynecologic Cancer Intergroup.* 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(4): 750–55. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568.

32. *Livak K.J., Schmittgen T.D.* Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001; 25(4): 402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.

33. *Генинг С.О., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Колодий И.О.* Провоспалительные цитокины и циркулирующие опухолевые клетки у больных раком яичников на фоне платиносодержащей химиотерапии. Вопросы онкологии. 2021; 67(6): 804–14. [*Gening S.O., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening T.P., Kolodij I.O.* Proinflammatory cytokines and circulating tumor cells in ovarian cancer patients treated with platinum-containing chemotherapy. Problems in Oncology. 2021; 67(6): 804–14. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-804-814. EDN: UHYGCJ.

34. *Savant S.S., Sriramkumar S., O'Hagan H.M.* The Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in the Development, Progression, Metastasis, and Chemoresistance of Epithelial Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2018; 10(8): 251. doi: 10.3390/cancers10080251.

35. *Bhat A.A., Nisar S., Singh M., Ashraf B., Masoodi T., Prasad C.P., Sharma A., Maacha S., Karedath T., Hashem S., Yasin S.B., Bagga P., Reddy R., Frennaux M.P., Uddin S., Dhawan P., Haris M., Macha M.A.* Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy. Cancer Commun (Lond). 2022; 42(8): 689–715. doi: 10.1002/cac2.12295.

36. *Pereira-Veiga T., Schneegans S., Pantel K., Wikman H.* Circulating tumor cell-blood cell crosstalk: Biology and clinical relevance. Cell Rep. 2022; 40(9): 111298. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111298.

37. *Samidurai A., Olex A.L., Ockaili R., Kraskauskas D., Roh S.K., Kukreja R.C., Das A.* Integrated Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA Regulatory Network in Rapamycin-Induced Cardioprotection against Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rabbits. Cells. 2023; 12(24): 2820. doi: 10.3390/cells12242820.

38. *Gutierrez-Cruz J.A., Maldonado V., Melendez-Zajgla J.* Regulation of the Cancer Stem Phenotype by Long Non-Coding RNAs. Cells. 2022; 11(15): 2352. doi: 10.3390/cells11152352.

39. *Dong L., Wang H., Gao Y., Wang S., Wang W.* Long non-coding RNA PVT1 promotes the proliferation, migration and EMT process of ovarian cancer cells by regulating CTGF. Oncol Lett. 2022; 25(2): 71. doi: 10.3892/ol.2022.13657.

Поступила/Received 21.10.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2026
Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долгова Динара Ришатовна,** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7093-3564. Researcher ID (WOS): A-8492-2014. Author ID (Scopus): 55378365200. ORCID: 0000-0001-5475-7031.

**Генинг Снежанна Олеговна, к**андидат медицинских наук, онколог, ООО «Лучи Здоровье» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2496-2467. Researcher ID (WOS): ABA-6267-2020. Author ID (Scopus): 55151451500. ORCID: 0000-0001-6970-6659.

**Антонеева Инна Ивановна,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 5305-5108. Researcher ID (WOS): A-8185-2014. Author ID (Scopus): 6504605612. ORCID: 0000-0002-1525-2070.

**Абакумова Татьяна Владимировна,** доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 8564-4253. Researcher ID (WOS): HJA-7814-2022. Author ID (Scopus): 37103623900. ORCID: 0000-0001-7559-5246.

**Мягдиева Ильсея Ринатовна,** старший преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 1240-5547. Researcher ID (WOS): E-8062-2017. Author ID (Scopus): 58249336400. ORCID: 0000-0002-3908-0840.

**Генинг Татьяна Петровна,** доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7285-8939. Researcher ID (WOS): A-8486-2014. Author ID (Scopus): 6507217338. ORCID: 0000-0002-5117-1382.

**Дарвин Нирмала Снеха,** студентка 3-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело», ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0006-9032-0762.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Долгова Динара Ришатовна:** разработка концепции научной работы, статистическая обработка материала, научное редактирование.
**Генинг Снежанна Олеговна:** статистическая обработка материала, интерпретация результатов, анализ научной работы.
**Антонеева Инна Ивановна:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Абакумова Татьяна Владимировна:** статистическая обработка материала, написание текста статьи, научное редактирование.
**Мягдиева Ильсея Ринатовна:** статистическая обработка материала, интерпретация результатов.
**Генинг Татьяна Петровна:** научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Дарвин Нирмала Снеха:** статистическая обработка материала.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

***Конфликт интересов***
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Соответствие принципам этики***
*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42), протокол № 9 от 15.09.17.*

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

## ABOUT THE AUTHOR

**Dinara R. Dolgova,** PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8492-2014. Author ID (Scopus): 55378365200. ORCID: 0000-0001-5475-7031.
**Snezhanna O. Gening,** MD, PhD, Oncologist, Luchi Zdorovye LLC (Moscow, Russia). SPIN: 2496-2467. Researcher ID (WOS): ABA-6267-2020. Author ID (Scopus): 55151451500. ORCID: 0000-0001-6970-6659.
**Inna I. Antoneeva,** MD, DSc, Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Doctor, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8185-2014. Author ID (Scopus): 6504605612. ORCID: 0000-0002-1525-2070.
**Tatyana V. Abakumova,** DSc, Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): HJA-7814-2022. Author ID (Scopus): 37103623900. ORCID: 0000-0001-7559-5246.
**Ilse R. Myagdieva,** Senior Lecturer, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-8062-2017. Author ID (Scopus): 58249336400. ORCID: 0000-0002-3908-0840.
**Tatyana P. Gening,** DSc, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8486-2014. Author ID (Scopus): 6507217338. ORCID: 0000-0002-5117-1382.
**Darwin Nirmala Sneha,** 3rd-year student, Faculty of Medicine, specializing in General Medicine, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0006-9032-0762.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Dinara R. Dolgova:** development of conception for scientific work, statistical analysis, scientific editing.
**Snezhanna O. Gening:** statistical analysis, interpretation of results, analysis of scientific work.
**Inna I. Antoneeva:** analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Tatyana V. Abakumova:** statistical analysis, writing the text of the manuscript, scientific editing.
**Ilse R. Myagdieva:** statistical analysis, interpretation of results.
**Tatyana P. Gening:** scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

***Funding***
*This study required no funding.*

***Conflict of interests***
*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 Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 9 dated September 15, 2017.*

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-95-106
УДК: 616-006-08:615.849.12

CC BY 4.0

Для цитирования: *Селихова Е.А., Сагов И.Р., Сухих Е.С., Стахова О.М., Грибова О.В., Великая В.В., Старцева Ж.А., Бразовский К.С., Конев А.В., Сутыгина Я.Н.* Создание базы данных клинически значимых радиобиологических показателей опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 95–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-95-106
For citation: *Selikhova E.A., Sagov I.R., Sukhikh E.S., Stakhova O.M., Gribova O.V., Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Brazovsky K.S., Konev A.V., Sutygina Ya.N.* Creation of a database of radiobiological parameters of tumors and normal tissues based on clinical data of photon and neutron radiation therapy. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 95–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-95-106

# СОЗДАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОПУХОЛЕЙ И НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ФОТОННОЙ И НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

**Е.А. Селихова[1], И.Р. Сагов[1,2], Е.С. Сухих[1,3], О.М. Стахова[1,2], О.В. Грибова[3], В.В. Великая[3], Ж.А. Старцева[3], К.С. Бразовский[1], А.В. Конев[1], Я.Н. Сутыгина[1]**

[1]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр-т Ленина, 30
[2]ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»
Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32
[3]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

**Аннотация**

**Актуальность.** Лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований, эффективность которого зависит от соотношения доз излучения, поглощенных опухолевыми и здоровыми клетками. Качество дозиметрического плана традиционно оценивается на основе физико-дозиметрических критериев, однако для достижения максимального прогнозируемого терапевтического эффекта необходимо учитывать радиобиологические аспекты. Существующее разнообразие радиобиологических моделей и отсутствие единого подхода к систематизации их численных параметров затрудняют их практическое применение, что делает актуальной задачу создания специализированной базы данных. **Цель исследования –** разработка базы данных клинически значимых радиобиологических показателей опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной терапии как единого специализированного инструмента для повышения точности дозиметрического планирования и прогнозирования клинических результатов лечения злокачественных новообразований. **Материал и методы.** Проведен анализ более 100 научных работ из открытых источников, посвященных расчетам клинически значимых радиобиологических показателей широко используемых радиобиологических моделей. В ходе исследования данные систематизированы с учетом различных режимов фракционирования, энергии и вида излучения, методик лучевой терапии, локализации и объема области облучения, а также индивидуальных особенностей пациентов. **Результаты.** Создана база данных клинически значимых радиобиологических показателей для фотонной и нейтронной терапии. На основе структурированных данных разработано веб-приложение с использованием языков программирования Python и JavaScript. Веб-приложение интегрировано в программное обеспечение «Калькулятор TCP/NTCP» и обеспечивает возможность хранения, быстрого поиска и анализа радиобиологических показателей. **Заключение.** Созданная база данных систематизирует клинически значимые радиобиологические показатели и предоставляет специалистам единый инструмент для прогнозиро-

**Селихова Екатерина Александровна,** eas76@tpu.ru

вания вероятного результата лечения и оценки риска нежелательных последствий для критических органов и тканей. Данный инструмент может применяться в клинической практике, образовательных программах для подготовки специалистов в области медицинской физики и лучевой терапии, а также для углубленного изучения радиобиологических эффектов и разработки новых методов лечения.

**Ключевые слова: база данных, фотонная терапия, нейтронная терапия, радиобиологические параметры, радиобиологические модели, радиобиологические показатели.**

# CREATION OF A DATABASE OF RADIOBIOLOGICAL PARAMETERS OF TUMORS AND NORMAL TISSUES BASED ON CLINICAL DATA OF PHOTON AND NEUTRON RADIATION THERAPY

**E.A. Selikhova[1], I.R. Sagov[1,2], E.S. Sukhikh[1,3], O.M. Stakhova[1,2], O.V. Gribova[3], V.V. Velikaya[3], Zh.A. Startseva[3], K.S. Brazovsky[1], A.V. Konev[1], Ya.N. Sutygina[1]**

[1]National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia
[2]Multidisciplinary clinical medical center “Medical city”
32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625000, Russia
[3]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

**Abstract**

**Background.** Radiotherapy is one of the primary methods for treating malignant neoplasms, and its effectiveness depends on the ratio of radiation doses absorbed by tumor and healthy cells. The quality of a dosimetric plan is traditionally assessed based on physical and dosimetric criteria; however, radiobiological aspects should be taken into account to achieve the maximum predicted therapeutic effect. The existing variety of radiobiological models and the lack of a unified approach to systematizing their numerical parameters hinder their practical application, making the creation of a specialized database a relevant task. **Objective:** to develop a database of clinically significant radiobiological parameters for tumors and normal tissues for photon and neutron therapy as a unified specialized tool to improve the accuracy of dosimetric planning and predict clinical treatment outcomes for malignant neoplasms. **Material and Methods.** An analysis of more than 100 scientific publications from open sources dedicated to the calculation of clinically significant radiobiological parameters of widely used radiobiological models was conducted. During the study, data were systematized considering various fractionation regimens, radiation energy and type, radiotherapy techniques, localization and volume of the irradiated area, as well as individual patient characteristics. **Results.** A database of clinically significant radiobiological parameters for photon and neutron therapy was created. Based on the structured data, a web application was developed using the Python and JavaScript programming languages. The web application is integrated into the “TCP/NTCP Calculator” software and provides capabilities for storage, rapid search, and analysis of radiobiological parameters. **Conclusion.** The created database systematizes clinically significant radiobiological parameters and provides specialists with a unified tool for predicting probable treatment outcomes and assessing the risk of adverse effects on critical organs and tissues. This tool can be used in clinical practice, educational programs for training specialists in medical physics and radiotherapy, as well as for the in-depth study of radiobiological effects and the development of new treatment methods.

**Key words: database, photon radiation therapy, neutron radiation therapy, radiobiologic parameters, radiobiologic models.**

## Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из наиболее распространенных и эффективных методов лечения злокачественных новообразований. Клиническая результативность этого метода во многом зависит от соотношения доз излучения, поглощенных опухолевыми и здоровыми клетками.

Процесс дозиметрического планирования направлен на поиск оптимального распределения поглощенной дозы в теле пациента. Качество дозиметрического плана традиционно оценивается на основе физико-дозиметрических критериев, таких как анализ распределения изодозовых линий, гистограммы «доза-объем» (ГДО) и расчет индексов конформности и однородности. Однако для достижения максимального прогнозируемого терапевтического эффекта при минимальном прогнозируемом повреждении нормальных тканей необходимо учитывать радиобиологические аспекты.

Прогнозируемый радиобиологический ответ зависит как от физико-дозиметрических параметров (вид и энергия излучения, методика ЛТ, суммарная

доза, режим фракционирования, локализация и объем области облучения, распределение поглощенной дозы в облучаемом объеме), так и от индивидуальных особенностей пациента (радиочувствительность, физиологический статус, сопутствующие заболевания) [1]. Для комплексного учета этих факторов и количественного прогнозирования исхода лечения применяются радиобиологические модели.

Благодаря достижениям в диагностике злокачественных новообразований и совершенствованию методик облучения возрастает роль радиобиологической оптимизации (РО) дозиметрических планов. Это, в свою очередь, обусловливает необходимость анализа и учета клинически значимых показателей, лежащих в основе радиобиологических моделей.

Радиобиологические модели позволяют количественно прогнозировать влияние облучения на опухоль и нормальные ткани, рассчитывать поглощенную дозу, количество фракций в курсе лечения, а также оценивать биологический эффект облучения при разных режимах фракционирования. Следовательно, понимание биологического смысла и естественной вариабельности клинически значимых радиобиологических показателей, входящих в различные модели, становится критически важной составляющей прогнозирования радиобиологического ответа.

Однако существующее разнообразие радиобиологических моделей и отсутствие единого подхода к систематизации их численных параметров затрудняют их практическое применение [2]. Как следствие, актуальной задачей в современной радиобиологии и лучевой терапии является создание специализированной базы данных, охватывающей ключевые клинически значимые показатели радиобиологических моделей для фотонной и нейтронной терапии. Создание такой базы данных позволит повысить качество прогнозирования результатов лечения, оптимизировать индивидуальные дозиметрические планы ЛТ, систематизировать существующие численные значения, а также упростит доступ к информации для научных исследований и образовательных целей.

**Материал и методы**

Радиобиологические модели в ЛТ представляют собой теории, которые предсказывают эффекты ионизирующего излучения на опухолевые и нормальные ткани организма [3]. Эти модели, опирающиеся на математические расчеты, позволяют рассчитывать величину разовой поглощенной дозы, количество фракций в курсе лечения и оценить реакцию отдельных клеток на облучение. В клинической практике расчет дозы излучения и числа фракций в курсе лечения обеспечивает подведение к опухоли дозы, достаточной для ее уничтожения, при сохранении жизнеспособности и физиологической функции нормальных тканей и органов. Кроме того, радиобиологические модели позволяют сравнивать биологический эффект облучения при различных режимах фракционирования.

В фотонной терапии (ФТ) широко используются модели для преобразования физических величин, таких как поглощенная доза, в клинически значимые показатели, например: биологически эффективная доза (BED – Biologically Effective Dose), вероятность локального контроля над опухолью (TCP – Tumor Control Probability) и вероятность возникновения осложнений в нормальных тканях (NTCP – Normal Tissue Complication Probability). Эти показатели являются ключевыми в оптимизации планов облучения и индивидуализации лечения пациентов.

Выживаемость опухолевых клеток описывается кривой доза-эффект или кривой выживаемости. Самой простой и понятной моделью для описания кривой доза-эффект является линейно-квадратичная модель [4]. Данная модель зависит от экспоненциальной функции с линейно-квадратичным показателем и выражается как

$$SF(D) = \exp\left(-\alpha D - \beta D^2\right), \quad (1)$$

где *SF(D)* – доля выживших клеток после облучения поглощенной дозой *D*; $\alpha$ и $\beta$ – коэффициенты, специфичные для разных органов.

В современной ЛТ все больше применяются нестандартные подходы к фракционированию лечебной дозы излучения. Линейно-квадратичная модель (ЛКМ) позволяет легко перевести поглощенную дозу в нестандартном фракционировании в стандартное фракционирование в 2 Гр за фракцию. Данный параметр – это эквивалентная доза по 2 Гр за фракцию ($EQD_2$ – EQuivalent Dose in 2 Gy) и выводится из отношения *BED* [5] референсного режима фракционирования (режима фракционирования, который требуется преобразовать в классический) и классического (по 2 Гр за фракцию):

$$BED = D\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right), \quad (2)$$

$$\frac{D\left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)}{D_2\left(1+\frac{2}{\alpha/\beta}\right)} \Rightarrow EQD_2 = D\left(\frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta}\right), \quad (3)$$

где *D* – полная поглощенная доза, Гр; *d* – доза за фракцию, Гр.

Именно ЛКМ, в большинстве случаев, используется для описания эффектов от нестандартных подходов к фракционированию поглощенной дозы. И отношение $\alpha/\beta$ является ключевым параметром в данной модели для описания этих эффектов. Данный параметр выражает поглощенную дозу, при которой число клеток с ранним летальным исходом равно числу клеток с поздним летальным исходом. В большинстве случаев, в среднем, для опухолей

и рано реагирующих нормальных тканей $\alpha/\beta$ составляет 10 Гр, для поздно реагирующих нормальных тканей – 3 Гр. Тем не менее данный параметр может варьироваться как для опухолей, так и для нормальных тканей, как среди населения, так и для индивидуального пациента в течение курса ЛТ.

Многие исследователи сделали огромный вклад в радиобиологическую оценку ЛТ. В открытых источниках можно найти различные подходы для расчета вероятности контроля опухоли и осложнения в нормальных тканях [6–14].

*Модели вероятности контроля опухоли для ФЛТ*

Большинство математических моделей *TCP* основаны на том, что число выживших клоногенных клеток (клеток, способных воспроизвести колонию), подчиняются распределению Пуассона. Одной из главных гипотез в вычислении вероятности контроля опухоли является то, что для продолжения роста опухоли достаточно одного жизнеспособного клоногена. Поэтому *TCP* можно выразить как [6]

$$TCP = \exp(-SN), \quad (4)$$

где $N$ – общее количество клоногенных клеток; $S$ – выжившая фракция клеток после облучения; тогда $SN$ – это среднее число выживших клоногенов.

А для практического применения на основе математического распределения поглощенной дозы *TCP* можно выразить как [7]

$$TCP = \prod_i^M P(D_i)^{v_i}, \quad (5)$$

где $M$ – число вокселей (элементарный объем изображения); $v_i = V_i / V_{ref}$ – относительный объем вокселя.

Для практических расчетов используются интервалы дифференциальной ГДО ($D_i$, $v_i$).

Некоторые *TCP* модели описываются логистической функцией, например, P. Okunieff et al. [8] использовали следующее выражение:

$$P(D_i) = \frac{exp\,[(D_i - TCD_{50})/k]}{1+exp\,[(D_i - TCD_{50})/k]}, \quad (6)$$

где $k$ связано с нормированным градиентом доза-ответ; $k=TCD_{50}/4\gamma_{50}$; $TCD_{50}$ – доза ЛТ, необходимая для контроля 50 % объема равномерно облучаемой опухоли, Гр; $\gamma_{50}$ – параметр ЛКМ, специфичный для опухоли и определяющий наклон кривой доза-ответ как тангенс угла этого наклона. Наглядное объяснение этих параметров приведено на рис. 1.

Эмпирическую логистическую функцию в своих моделях также используют H.A. Gay, A. Niemierko [9], и выглядит она следующим образом:

$$TCP = \frac{1}{\left(1+\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (7)$$

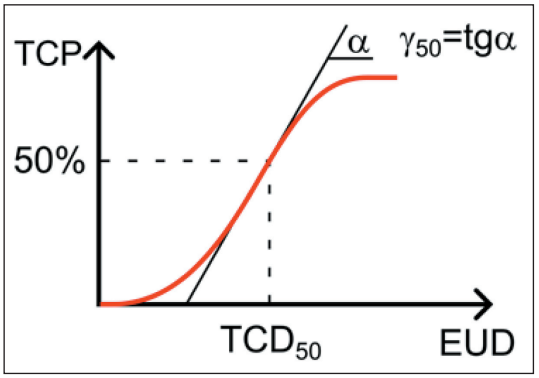



Рис. 1. Определение параметров $TCD_{50}$ и $\gamma_{50}$.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Definition of parameters $TCD_{50}$ and $\gamma_{50}$.
Note: created by the authors

где *EUD* [10] – однородная эквивалентная доза, Гр.

Как можно заметить, модель *TCP* Немирко основана на эквивалентной однородной дозе (*EUD*). Данная концепция делает эту модель простой в практическом применении, так как она не требует больших математических вычислений. Функция *EUD* вычисляется следующим выражением:

$$EUD = (\sum_{i=1} v_i\, D_i^a)^{1/a}, \quad (8)$$

где $v_i$ – относительный объем, представляющий собой частичный $i$-й объем, который получает поглощенную дозу в абсолютном выражении (Гр). Поскольку относительный объем всей интересующей структуры соответствует 1, сумма всех частичных объемов будет равна 1. Параметр – это безразмерный параметр модели, который специфичен для определенного органа или мишени.

*Модели вероятности осложнения в нормальных тканях при ФЛТ*

Одна из самых простых моделей вероятности осложнения в нормальных тканях была предложена тем же Немирко [9]. Модель *NTCP* на базе *EUD* выглядит следующим образом:

$$NTCP = \frac{1}{\left(1+\frac{TD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (9)$$

где $TD_{50}$ – поглощенная доза, которая при равномерном распределении по всему объему органа с вероятностью 50 %, вызовет осложнения в нормальных тканях (Гр).

Данная модель также основывается на концепте *EUD*. Параметр является специфичным для каждого органа. Здесь стоит отметить, что данный параметр для органов риска имеет отрицательные значения.

Еще одним подходом к расчету вероятности осложнений в нормальных тканях является модель Лаймана–Катчера–Бермана (LKB модель) [11], которая основана на работе Лаймана [12]. Ключевым

ограничением модели Лаймана являлось предположение о равномерности облучения, тогда как в клинической практике нормальные ткани и органы обычно подвергаются неоднородному воздействию. В связи с этим были разработаны алгоритмы, преобразующие неоднородное распределение поглощенной дозы в однородное. Наибольшее признание получил алгоритм Лаймана–Катчера–Бермана, представленный в более доступной интерпретации, предложенной Моханом в 1992 г. [13]. Согласно данной формулировке, выражение *NTCP* в модели LKB выглядит следующим образом:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \iint_{-\infty}^{t} e^{\frac{x^2}{2}} dx, \quad (10)$$

$$t = \frac{D_{eff} - TD_{50}}{mTD_{50}}, \quad (11)$$

$$D_{eff} = (\sum_i v_i D_i^{1/z})^z, \quad (12)$$

где $D_{eff}$ – поглощенная доза, которая при равномерном распределении по всему объему приведет к такому же значению *NTCP*, как и фактическое неравномерное распределение поглощенной дозы, Гр; $m$ – параметр наклона сигмоидной кривой выживаемости клеток; $z$ – безразмерный параметр, специфичный для каждого органа. Стоить отметить, что $D_{eff}$ концептуально идентична *EUD* с параметром $\alpha = 1/z$. Для учета различий в поглощенной дозе за фракцию принято заменять $D_i$ эквивалентной дозой, доставляемой фракциями по 2 Гр, $EQD_2$.

Вероятность осложнения в нормальных тканях как для последовательной, так и для параллельной архитектуры строения органа описывает модель Келлмана [14]. Относительный вклад каждого типа архитектуры органа описывается параметром $s$, который равен единице для полностью последовательной архитектуры органа и нулю для полностью параллельной архитектуры. *NTCP* задается следующим уравнением:

$$NTCP = \{1 - \prod_i [1 - P(D_i)^s]^{v_i}\}^{1/s}, \quad (13)$$

где $P(D_i)$ – вероятность осложнения. Несмотря на то, что *s*-модель была разработана с использованием принципов механистической архитектуры тканей, на практике значения параметра $s$, найденные для обеспечения наилучшего соответствия клиническим данным, часто превышают теоретический максимум, равный единице, что побудило считать модель феноменологической [7].

*Радиобиологические аспекты нейтронной терапии*

Клинический опыт проведения терапии быстрыми нейтронами значительно меньше относительно опыта в ФТ [15], поэтому РО имеет особое значение. Терапия быстрыми нейтронами является способом повышения эффективности лечения опухолей, резистентных к редко ионизирующему излучению, и ее часто сочетают с ФТ [16, 17].

Для предупреждения осложнений в нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (НФТ) применяются модели «время – доза – фракционирование» (ВДФ) и ЛКМ, рассмотренные в работах [18] и [19] на циклотроне У-120 со средней энергией ~6,3 МэВ.

Модель (модификация концепции Ellis [20]) ВДФ в терапии пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120 со средней энергией 6,3 МэВ в случае равномерного режима фракционирования дозы имеет вид [21]:

$$ВДФ = 6{,}9 N x d_н^{1{,}18} x^{-1{,}13}, \quad (14)$$

где $d_H$– однократная доза в терапии пучком быстрых нейтронов, Гр; $N$ – число сеансов; $x$ – средний временной интервал между сеансами, сут.

В планировании терапии быстрыми нейтронами, наряду с ЛКМ (формула 1), для предсказания реакции облучаемой ткани также применяется многомишенная модель (ММ) клеточной выживаемости [22]:

$$SF(D) = \left[1 - \left(1 - e^{-D/D_0}\right)^n\right], \quad (15)$$

где $SF(D)$ – доля выживших клеток после облучения поглощений дозой $D$; $D_0$ и $n$ – радиобиологические параметры, характеризующие степень радиочувствительности клеток.

В качестве аналога фактора ВДФ в ЛКМ выступает «суммарный биологический эффект» [23]:

$$СЭ = d_н \cdot N \left(\alpha/\beta + d_н\right). \quad (16)$$

Поэтому выражение для однократных доз, соответствующих полным курсам нейтронной терапии при ежедневном облучении, на основе ЛКМ и с учетом $\alpha_H/\beta_H = 45$ [25], СЭ (предел толерантности нормальных тканей) = 720 [24] имеет следующий вид [19]:

$$d_н = \frac{-45 \cdot N \cdot x/\beta + [(45 \cdot N \cdot x)^2 + 2880 \cdot N \cdot x]^{0{,}5}}{2 \cdot N \cdot x}. \quad (17)$$

Параметры линейно-квадратичной модели для терапевтического пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120 со средней энергией 6,3 МэВ: $\alpha_H = 1{,}03$ Гр$^{-1}$; $\beta_H = 0{,}023$ Гр$^{-2}$ [21], которые необходимы для расчета зависимости относительной биологической эффективности (ОБЭ) для быстрых нейтронов от поглощенной дозы, а правильное определение ОБЭ, в свою очередь, влияет на выбор эффективных и безопасных режимов облучения [25]. Формула для ОБЭ выглядит следующим образом [26]:

$$ОБЭ = -\frac{D_{0\gamma}}{D_н} \ln\left[1 - \left(1 - exp\left(-\frac{D_н}{D_{0н}}\right)\right)^{n_н/n_\gamma}\right], \quad (18)$$

где $D_{0\gamma}$, $D_{0H}$ и $n$ – радиобиологические параметры, определяющие радиочувствительность облучаемой ткани для нейтронов и гамма-излучения; $D_H$ – некоторая произвольная доза нейтронов; $D_\gamma$ – поглощенная доза фотонного излучения.

ОБЭ зависит от энергии быстрых нейтронов (различные источники нейтронов) и лежит в пределах от 2 до 6 [15].

**Результаты**

Перечень клинически значимых радиобиологических показателей, вошедших в разработанную базу данных, был составлен по результатам исследования более 100 работ из открытых источников. Работы, вошедшие в базу данных [27–59], идентифицированы из открытых источников с использованием электронных научных библиотек и поисковых систем Google Scholar, PubMed, Science Direct, ResearchGate с комбинациями поисковых терминов «neutron radiation therapy», «photon radiation therapy», «radiobiologic models», «tumor control probability», «normal tissue complication probability», «TCP, NTCP calculation» и др. Поиск включал статьи на русском и английском языках.

По клиническим факторам в исследование включались пациенты с любым типом опухоли, независимо от ее локализации, стадии и гистологии. Распределение по видам лучевой терапии: фотонная и нейтронная. Методика облучения: конвенциональная, 3D-конформная, лучевая терапия с модуляцией интенсивности фотонного излучения, объемно-модулированная лучевая терапия. Исследования должны были содержать расчетные значения α, β или α/β, $EQD_2$, *BED*, $\gamma_{50}$, *EUD*, $TD_{50}$, *ВДФ*, *ОБЭ*, *TCP*, *NTCP*. Клиническая конечная точка (например, местный/локальный контроль, выживаемость, биохимический контроль), на которой основывались эти оценки, не ограничивалась. В случае терапии быстрыми нейтронами: исследования сочетанной ЛТ (НФТ), комбинированной (терапия быстрыми нейтронами после хирургического вмешательства), а также нейтрон-захватной включались как отдельные результаты.

Результатом данной работы стало веб-приложение «База данных радиобиологических параметров для фотонной и нейтронной лучевой терапии» [60] (языки программирования: Python, JavaScript) для сбора и структурирования большого объема данных радиобиологических показателей опухолей и нормальных тканей на основе клинических данных, которые могут быть использованы для прогнозирования результатов фотонной и нейтронной терапии. Схема БД представлена на рис. 2.

На данный момент БД включает клинически значимые радиобиологические показатели фотонной и нейтронной ЛТ. Фотонная ЛТ является наиболее распространенным видом ЛТ и поэтому привлекает внимание многих исследователей. Наиболее исследованными радиобиологическими

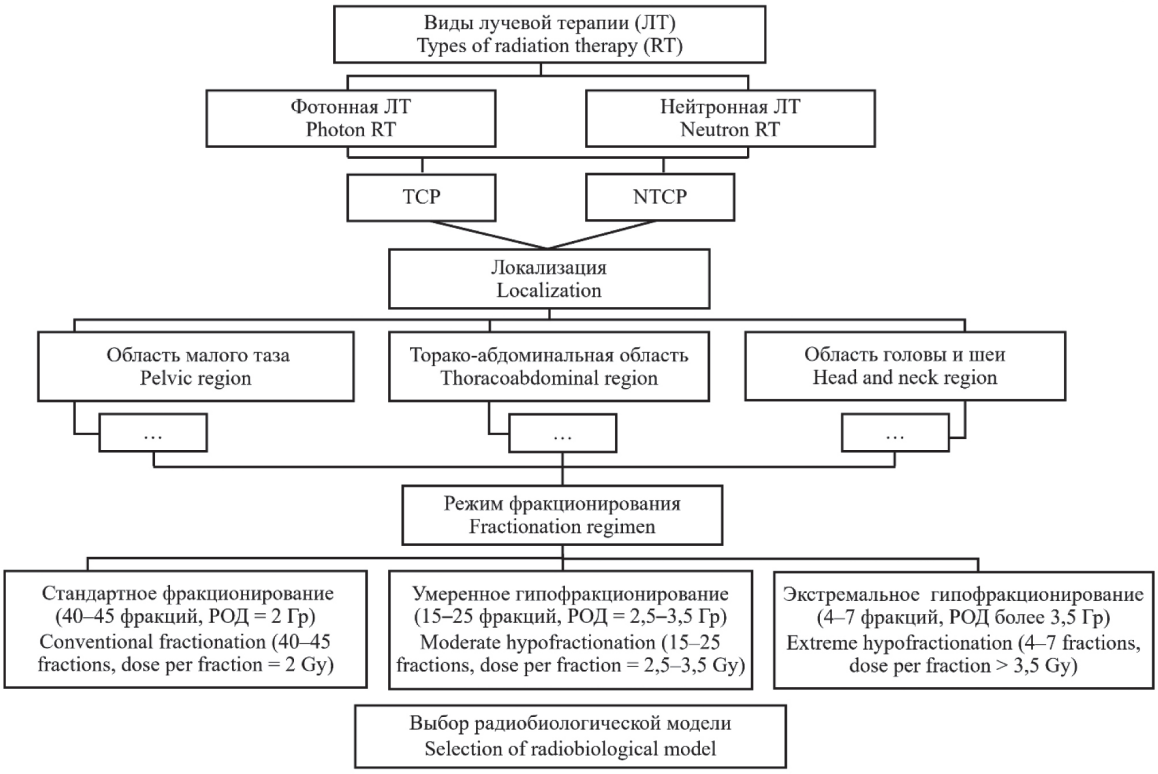



Рис. 2. Структура веб-приложения «База данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии». Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Structure of the web application “Database of radiobiological parameters of tumors and normal tissues for photon and neutron radiation therapy”. Note: created by the authors

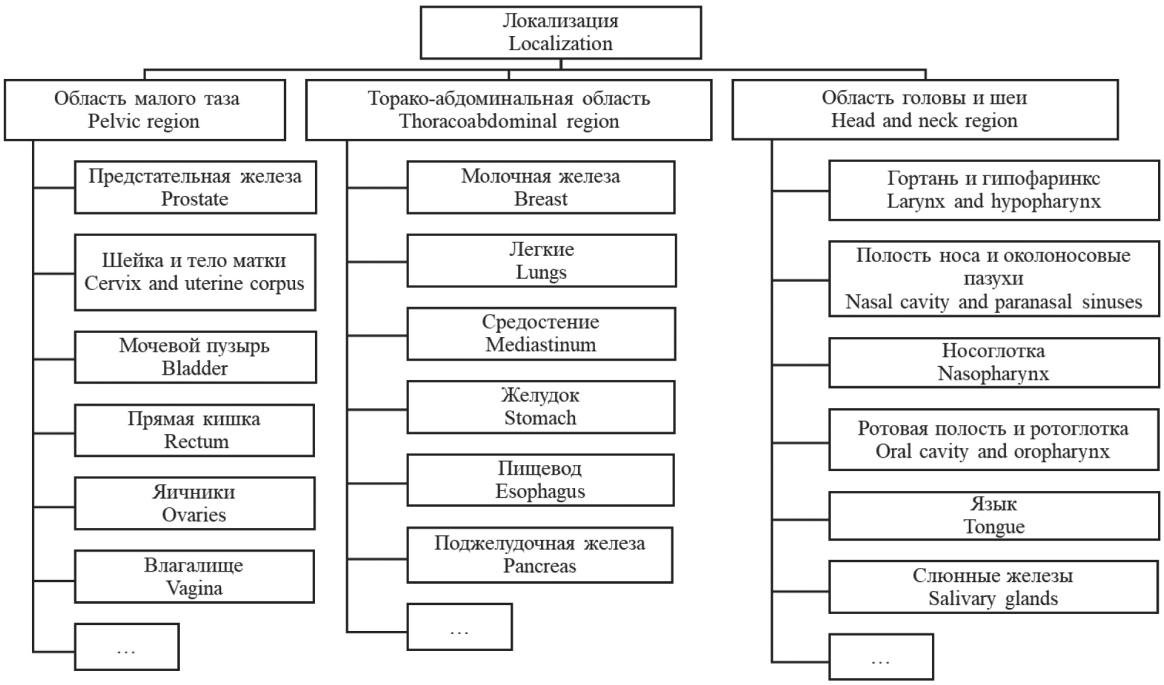



Рис. 3. Локализации с выпадающим списком опухолей и нормальных тканей в веб-приложении «База данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии».
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Localizations with a drop-down list of tumors and normal tissues in the web application “Database of radiobiological parameters of tumors and normal tissues for photon and neutron radiation therapy”. Note: created by the authors

показателями для фотонной ЛТ являются показатели моделей Пуассона [8] и Немирко [9] – для вероятности контроля опухоли; модели Лаймана–Катчера–Бермана [11] и Немирко [9] – для вероятности осложнения в нормальных тканях, поэтому радиобиологические показатели данных моделей включены в БД.

Для удобства пользования данной базой и быстроты поиска нужного радиобиологического показателя клинические данные разделены по трем локализациям с выпадающим списком типов опухолей и нормальных тканей (рис. 3). Также некоторые клинически значимые радиобиологические показатели разделены по режимам фракционирования, в которых они были получены: стандартный режим (разовая доза (РД) 2 Гр), умеренное гипофракционирование (РД 2,5–3,5 Гр) и экстремальное гипофракционирование (РД более 3,5 Гр).

Нейтронная ЛТ в данной работе представлена как дистанционная терапия на пучках быстрых нейтронов, где в качестве критериев для оценки эффективности описаны: локальный контроль над ростом опухоли (TCP), относительная биологическая эффективность (ОБЭ), фактор «время – – доза – фракционирование» (ВДФ), вероятность возникновения осложнений в нормальных тканях (NTCP), показатель выживаемости.

Все данные, приведенные в данной работе, ссылаются на открытые источники [27–59], эти источники также приведены в базе данных для более подробного ознакомления с интересующими параметрами.

Веб-приложение для работы с базой данных клинически значимых радиобиологических показателей опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной ЛТ интегрировано в программное обеспечение по расчету локального контроля над ростом опухоли и вероятности пострадиационных осложнений в нормальных тканях «Калькулятор TCP/NTCP» [61], разработанное Томским политехническим университетом.

Права доступа пользователей разграничиваются следующим образом:

1. Роли пользователей (различные группы с определенными правами):

– администратор: доступ ко всем функциям приложения, включая управление пользователями и редактирование базы данных, но без права настройки приложения и изменения/удаления радиобиологических данных;

– исследователь/пользователь: доступ только к просмотру и анализу данных, без возможности их редактирования.

2. Авторизация (первичная регистрация, использование пароля) + интеграция с внешними системами (через ПО «Калькулятор TCP/NTCP», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023664910 от 10.07.2023) – возможность использования внешней системы аутентификации.

3. Учет и анализ действий пользователей. Все действия пользователей, такие как «запрос на добавление, изменение или удаление данных», фиксируются.

**Заключение**

Учет объемных характеристик опухоли и нормальных тканей при дозиметрическом планировании лучевой терапии повышает эффективность лечения и снижает риск развития побочных эффектов (радиационных осложнений). Основная цель создания базы данных клинически значимых радиобиологических показателей опухолей и нормальных тканей, а также ее интеграции в веб-приложение – предоставить специалистам единый инструмент для систематизированного хранения и использования радиобиологических данных, что позволит более точно прогнозировать исход лечения и оценивать риск нежелательных последствий для критически важных органов и тканей с учетом индивидуальных особенностей пациента. Разработанная база данных основана на анализе широкого спектра клинических исследований и включает параметры, влияющие на радиобиологическую эффективность лечения как в фотонной, так и в нейтронной терапии. Программа обеспечивает выполнение следующих функций: хранение научных и клинических данных; быстрый поиск требуемой информации; обмен данных с программным обеспечением «Калькулятор TCP/NTCP». Кроме клинического применения, разработанный инструмент может использоваться в образовательных программах для подготовки и переподготовки специалистов в области медицинской физики и лучевой терапии, а также для углубленного изучения радиобиологических эффектов и разработки новых технологий и методов лечения. Веб-приложение «База данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии» постоянно обновляется и пополняется новыми данными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Галченко Л.И., Маточкин В.В.* Лучевые осложнения при лучевой терапии. Иркутск, 2015; 30 с. [*Galchenko L.I., Matochkin V.V.* Radiation-induced complications during radiation therapy. Irkutsk, 2015; 30 p. (in Russian)]. EDN: SLMKNC.

2. *Nahum A.E., Uzan J.* (Radio)biological optimization of external-beam radiotherapy. Comput Math Methods Med. 2012; 2012: 329214. doi: 10.1155/2012/32921.

3. *Столбовой А.В., Залялов И.Ф.* Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 6: 88–96. [*Stolbovoy A.V., Zalyalov I.F.* Radiobiological models and clinical radiation oncology. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2016; 6: 88–96. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20165688-96. EDN: XHJOUV.

4. *Fowler J.F.* The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol. 1989; 62(740): 679–94. doi: 10.1259/0007-1285-62-740-679.

5. *Jones B., Dale R.G., Deehan C., Hopkins K.I., Morgan D.A.L.* The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology. Clin Oncol. 2001; 13(2): 71–81. doi: 10.1053/clon.2001.9221.

6. *Tucker S.L., Thames H.D., Taylor J.M.* How well is the probability of tumor cure after fractionated irradiation described by Poisson statistics? Radiat Res. 1990; 124(3): 273–82.

7. *Allen Li X., Alber M., Deasy J.O., Jackson A., Ken Jee K.W., Marks L.B., Martel M.K., Mayo C., Moiseenko V., Nahum A.E., Niemierko A., Semenenko V.A., Yorke E.D.* The use and QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. Med Phys. 2012; 39(3): 1386–409. doi: 10.1118/1.3685447.

8. *Okunieff P., Morgan D., Niemierko A., Suit H.D.* Radiation dose-response of human tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32(4): 1227–37. doi: 10.1016/0360-3016(94)00475-z.

9. *Gay H.A., Niemierko A.* A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. Phys Med. 2007; 23(3-4): 115–25. doi: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001.

10. *Wu Q., Mohan R., Niemierko A., Schmidt-Ullrich R.* Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52(1): 224–35.

11. *Kutcher G.J., Burman C.* Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method gerald. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 16(6): 1623–30. doi: 10.1016/0360-3016(89)90972-3.

12. *Lyman J.T.* Complication Probability as Assessed from Dose-Volume Histograms. Radiation Research Supplement. 1985; 8: 13–9.

13. *Mohan R., Mageras G.S., Baldwin B., Brewster L.J., Kutcher G.J., Leibel S., Burman C.M., Ling C.C., Fuks Z.* Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. Med Phys. 1992; 19(4): 933–44. doi: 10.1118/1.596781.

14. *Källman P., Lind B.K., Brahme A.* An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumour control in radiation therapy. Phys Med Biol. 1992; 37(4): 871–90. doi: 10.1088/0031-9155/37/4/004.

15. *Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H.* Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 5–12. [*Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H.* Fast neutron therapy: a status report. Siberian Journal of Oncology. 2015; 6: 5–12. (in Russian)]. EDN: VCHQSF.

16. *Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Сухих Е.С., Новикова В.А., Чойнзонов Е.Л., Селихова Е.А., Рябова А.И.* Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске. Вопросы онкологии. 2025; 71(5): 1183–90. [*Gribova O.V., Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Sukhikh E.S., Novikova V.A., Choynzonov E.L., Selikhova E.A., Ryabova A.I.* Experience of using distant therapy with fast neutrons in the city of Tomsk. Problems in Oncology. 2025; 71(5): 1183–90. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2372. EDN: ZLKDWQ.

17. *Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А.* Случай лучевых повреждений нормальных тканей после нейтронно-фотонной терапии рака молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011; 56(2): 67–69. [*Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A.* A case of radiation induced damage to normal tissues after neutron-photon therapy for breast cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2011; 56(2): 67–69. (in Russian)]. EDN: TAYCVN.

18. *Лисин В.А.* Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса. Медицинская радиология. 1984; 29(12): 83–87. [*Lisin V.A.* The method for optimizing dose fractionation in radiation therapy for cancer within the framework of Ellis concept. Medical Radiology. 1984; 29(12): 83–87. (in Russian)]. EDN: SPZFUB.

19. *Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А.* Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2015; (1): 33–37. [*Lisin V.A., Velikaya V.V., Miloichikova I.A.* Adaptation of linear-quadratic model for planning neutron therapy regimens. Siberian Journal of Oncology. 2015; (1): 33–37. (in Russian)]. EDN: TLJTOR.

20. *Orton C., Ellis F.* A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol. 1973; 46(547): 529–37.

21. *Лисин В.А.* Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами. Медицинская радиология. 1988; 33(9): 9–12. [*Lisin V.A.* TDF model for fast neutron radiation therapy of malignant tumors. Medical Radiology. 1988; 33(9): 9–12. (in Russian)]. EDN: SJPEYJ.

22. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. М., 1984. 375 с. [*Yarmonenko S.P.* Human and animal radiobiology. Moscow, 1984. 375 p. 375 p. (in Russian)].

23. *Лисин В.А.* Линейно-квадратичная модель в планировании нейтронной терапии на циклотроне У-120. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018; 63(5): 41–47. [*Lisin V.A.* Linear-quadratic model for planning neutron therapy with the use of U-120 cyclotron. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018; 63(5): 41–47. (in Russian)]. doi: 10.12737/article_5bc896bae399e0.21861306. EDN: YMMOHB.

24. *Лисин В.А., Мусабаева Л.И.* Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров. Медицинская радиология. 1983; 28(12): 30–34. [*Lisin V.A., Musabaeva L.I.* Quantitative assessment of radiationinduced reactions considering radiobiological parameters. Medical Radiology. 1983; 28(12): 30–34. (in Russia)]. EDN: SOESZZ.

25. *Иванов В.И., Машкович В.П., Центер Э.М.* Международная система единиц (СИ) в атомной науке и технике. Справочное руководство. М., 1981. 200 с. [*Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Center E.M.* International System of Units (SI) in Atomic Science and Technology. Reference Guide. M., 1981. 200 p. (in Russian)].

26. *Нейтронная терапия* злокачественных новообразований. Ред. Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин. Томск, 2008. 285 с. [*Neutron therapy* for malignancies. Ed. L.I. Musabaeva, V.A. Lisin. Tomsk, 2008. 285 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-89503-391-3. EDN: QLSHMP.

27. *Burman C., Kutcher G., Emami B., Goitein M.* Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21(1): 123–35.

28. *Benadjaoud M.A., Blanchard P., Schwartz B., Champoudry J., Bouaita R., Lefkopoulos D., Deutsch E., Diallo I., Cardot H., de Vathaire F.* Functional data analysis in NTCP modeling: a new method to explore the radiation dose-volume effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90(3): 654–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.008.

29. *Martel M.K., Ten Haken R.K., Hazuka M.B., Turrisi A.T., Fraass B.A., Lichter A.S.* Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 28(3): 575–81. doi: 10.1016/0360-3016(94)90181-3.

30. *Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C., Marks L.B., Munley M.T., Bentel G., Oetzel D., Spahn U., Graham M.V., Drzymala R.E., Purdy J.A., Lichter A.S., Martel M.K., Ten Haken R.K.* Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 42(1): 1–9. doi: 10.1016/s0360-3016-(98)00196-5.

31. *Seppenwoolde Y., Lebesque J.V., de Jaeger K., Belderbos J.S., Boersma L.J., Schilstra C., Henning G.T., Hayman J.A., Martel M.K., Ten Haken R.K.* Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 55(3): 724–35. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03986-x.

32. *Martel M.K., Sahijdak W.M., Ten Haken R.K., Kessler M.L., Turrisi A.T.* Fraction Size and Dose Parameters Related to the Incidence of Pericardial Effusions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40(1): 155–61. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00584-1.

33. *Moiseenko V., Wu J., Hovan A., Saleh Z., Apte A., Deasy J.O., Harrow S., Rabuka C., Muggli A., Thompson A.* Treatment planning constraints to avoid xerostomia in head-and-neck radiotherapy: an independent test of QUANTEC criteria using a prospectively collected dataset. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82(3): 1108–14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.020.

34. *Rancati T., Wennberg B., Lind P., Svane G.,Gagliardi G.* Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. Radiother Oncol. 2007; 82(3): 308–16. doi:10.1016/j.radonc.2006.12.001.

35. *Moiseenko V., Craig T., Bezjak A., Van Dyk J.* Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review. Radiother Oncol. 2003; 67(3): 265–74. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00003-3.

36. *Eisbruch A., Ten Haken R.K., Kim H.M., Marsh L.H., Ship J.A.* Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 45(3): 577–87. doi:10.1016/s0360-3016(99)00247-3.

37. *Schilstra C., Meertens H.* Calculation of the uncertainty in complication probability for various dose–response models, applied to the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50(1): 147–58. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01553-4.

38. *Roesink J.M., Moerland M.A., Battermann J.J., Hordijk G.J., Terhaard C.H.J.* Qantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotheraphy in the head-and-neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 51(4): 938–46. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01717-5.

39. *Braam P.M., Roesink J.M., Moerland M.A., Raaijmakers C.P.J., Schipper M., Terhaard C.H.J.* Long-term parotid gland function after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62(3): 659–64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.015.

40. *Semenenko V.A., Li X.A.* Lyman–Kutcher–Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. Phys Med Biol. 2008; 53(3): 737–55. doi: 10.1088/0031-9155/53/3/014.

41. *Dawson L.A., Normolle D., Balter J.M., McGinn C.J., Lawrence T.S., Ten Haken R.K.* Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53(4): 810–21. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02846-8.

42. *Gay H.A., Niemierko A.* A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. Phys Med. 2007; 23(3-4): 115–25. doi: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001.

43. *Cheng J.C., Wu J.K., Huang C.M., Liu H.S., Huang D.Y., Cheng S.H., Tsai S.Y., Jian J.J., Lin Y.M., Cheng T.I., Horng C.F., Huang A.T.* Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54(1): 156–62. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02915-2.

44. *Belderbos J., Heemsbergen W., Hoogeman M., Pengel K., Rossi M., Lebesque J.* Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. Radiother Oncol. 2005; 75(2): 157–64. doi: 10.1016/j.radonc.2005.03.021.

45. *De Jaeger K., Hoogeman M.S., Engelsman M., Seppenwoolde Y., Damen E.M., Mijnheer B.J., Boersma L.J., Lebesque J.V.* Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. Radiother Oncol. 2003; 69(1): 1–10. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00195-6.

46. *Willner J., Baier K., Caragiani E., Tschammler A., Flentje M.* Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52(2): 382–89. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01823-5.

47. *Cheung R., Tucker S.L., Dong L., Kuban D.* Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56(5): 1234–40. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00278-5.

48. *Levegrün S., Jackson A., Zelefsky M.J., Venkatraman E.S., Skwarchuk M.W., Schlegel W., Fuks Z., Leibel S.A., Ling C.C.* Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. Radiother Oncol. 2002; 63(1): 11–26. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00062-2.

49. *Okunieff P., Morgan D., Niemierko A., Suit H.D.* Radiation dose-response of human tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32(4): 1227–37. doi:10.1016/0360-3016(94)00475-z.

50. *Cotter G.W., Baglan R.T., Wasserman T.H., Mill W.* Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides – a dose response. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983; 9(10): 1477–80. doi: 10.1016/0360-3016(83)90321-8.

51. *Peckham M.J., Ford H.T., McElwain T.J., Harmer C.L., Atkinson K., Austin D.E.* The results of radiotherapy for Hodgkin's disease. Br J Cancer. 1975; 32(3): 391–400. doi: 10.1038/bjc.1975.239.

52. *Russell A.H., Pajak T.E., Selim H.M., Paradelo J.C., Murray K., Bansal P., Cooper J.D., Silverman S., Clement J.A.* Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21(3): 637–43. doi: 10.1016/0360-3016(91)90681-s.

53. *Overgaard J., Overgaard M., Vejby Hansen P., von der Maase H.* Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. Radiother Oncol. 1986; 5(3): 183–92. doi: 10.1016/s0167-8140(86)80048-2.

54. *Bedwinek J.M., Perez C.A., Keys D.J.* Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. Cancer. 1980; 45(11): 2725–29. doi: 10.1002/1097-0142-(19800601)45:11<2725::aid-cncr2820451105>3.0.co;2-1.

55. *Bataini P., Brugere J., Bernier J., Jaulerry C.H., Picot C., Ghossein N.A.* Results of radical radiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus: Experience of the Institut Curie. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982; 8(8): 1277–86. doi: 10.1016/0360-3016(82)90576-4.

56. *Perez C.A., Kao M.S.* Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages IB, IIA, IIB). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1985; 11(11): 1903–909. doi: 10.1016/0360-3016(85)90270-6.

57. *Perez C.A., Breaux S., Bedwinek J.M., Madoc-Jones H., Camel H.M., Purdy J.A., Walz B.J.* Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. Cancer. 1984; 54(2): 235–46. doi: 10.1002/1097-0142(19840715)54:2<235::aid-cncr2820540210>3.0.co;2-h.

58. *Perez C.A., Stanley K., Rubin P., Kramer S., Brady L., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J., Rotman M., Seydel H.G.* A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer. 1980; 45(11): 2744–53. doi: 10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::aid-cncr2820451108>3.0.co;2-u.

59. *Choi N.C.H., Doucette J.A.* Improved survival of patients with unresectable non-small-cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-doseEn-Bloc radiotherapeutic approach. Cancer. 1981; 48(1): 101–109. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<101::aid-cncr2820480120>3.0.co;2-s.

60. *Сухих Е.С., Селихова Е.А., Сутыгина Я.Н., Конев А.В.* Веб-приложение для работы с базой данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023682233. Заявл. 24.10.2023; Опубл. 24.10.2023. [*Sukhikh E.S., Selikhova E.A., Sutygina Ya.N., Konev A.V.* Web application

for working with a database of radiobiological parameters of tumors and normal tissues for photon and neutron radiation therapy. Certificate of state registration of the computer program No. 2023682233. Declared. 24.10.2023; Publ. 24.10.2023. (in Russian)]. EDN: TLARBD.

61. *Новоселов К.И., Сухих Е.С., Сутыгина Я.Н., Бразовский К.С.* Калькулятор TCP/NTCP. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023664910. Заявл. 10.07.2023; Опубл. 10.07.2023. [*Novoselov K.I., Sukhikh E.S., Sutygina Y.N., Brazovsky K.S.* TCP/NTCP calculator. Certificate of state registration of the computer program No. 2023664910. Declared. 10.07.2023; Publ. 10.07.2023. (in Russian)]. EDN: BTMHQF.

Поступила/Received 30.09.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 03.03.2026
Принята к публикации/Accepted 13.03.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Селихова Екатерина Александровна,** аспирант, инженер научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2867-0404. Author ID (Scopus): 57194633777. ORCID: 0000-0002-0257-6017.

**Сагов Ислам Русланович,** аспирант, инженер научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия); эксперт-физик по контролю ИИиНИИ, ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень, Россия). ORCID: 0009-0002-1117-0649.

**Сухих Евгения Сергеевна,** доктор физико-математических наук, директор научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3699-3110. Author ID (Scopus): 57200560611. ORCID: 0000-0001-8251-2138.

**Стахова Ольга Михайловна,** инженер научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия); медицинский физик, ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень, Россия). Author ID (Scopus): 57407021300. ORCID: 0000-0002-7456-2351.

**Грибова Ольга Вячеславовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1405-1669. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. ORCID: 0000-0003-1696-427X.

**Великая Виктория Валерьевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6959-6382. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Author ID (Scopus): 6506368484. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

**Бразовский Константин Станиславович**, доктор технических наук, профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий (Ректорат), ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2868-1921. Researcher ID (WOS): U-8758-2019. Author ID (Scopus): 56582319400. ORCID: 0000-0002-4779-9820.

**Конев Артур Валерьевич**, программист научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия).

**Сутыгина Яна Николаевна,** инженер научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4151-0861. ORCID: 0000-0001-9212-3339.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Селихова Екатерина Александровна:** разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и обработка данных, обработка результатов исследования, подготовка иллюстративного материала, написание статьи.

**Сагов Ислам Русланович:** разработка концепции и дизайна научной работы, сбор материала исследования, обработка результатов исследования, подготовка иллюстративного материала, написание статьи.

**Сухих Евгения Сергеевна:** общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, подготовка иллюстративного материала, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Стахова Ольга Михайловна:** сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Грибова Ольга Вячеславовна:** сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Великая Виктория Валерьевна:** сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Старцева Жанна Александровна:** сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Бразовский Константин Станиславович:** сбор и обработка данных, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Конев Артур Валерьевич:** обработка результатов исследования.
**Сутыгина Яна Николаевна:** сбор и обработка данных.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***

*Это исследование разработано при поддержке программы «Приоритет-2030».*

***Конфликт интересов***

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina A. Selikhova,** Postgraduate, Engineer, Scientific and Educational Center “Technological Reference Center of Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57194633777. ORCID: 0000-0002-0257-6017.
**Islam R. Sagov,** Postgraduate, Engineer, Scientific and Educational Center “Technological Reference Center of Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia); Expert-Physicist for the control of IR&NIR, Multidisciplinary clinical medical center “Medical city” (Tyumen, Russia). ORCID: 0009-0002-1117-0649.
**Evgeniya S. Sukhikh,** DSc, Director, Scientific and Educational Center “Technological Reference Center of Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine”, National Research Tomsk Polytechnic University; Researcher, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57200560611. ORCID: 0000-0001-8251-2138.
**Olga M. Stakhova,** Engineer, Scientific and Educational Center “Technological Reference Center of Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia); Medical Physicist, Multidisciplinary clinical medical center “Medical city” (Tyumen, Russia). Author ID (Scopus): 57407021300. ORCID: 0000-0002-7456-2351.
**Olga V. Gribova,** MD, DSc, Leading Researcher, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. ORCID: 0000-0003-1696-427X.
**Viktoria V. Velikaya,** MD, DSc, Senior Researcher, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.
**Zhanna A. Startseva,** MD, DSc, Professor, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6506368484. ORCID: 0000-0002-4345-7719.
**Konstantin S. Brazovsky,** DSc, Professor, Research School of Chemical and Biomedical Technologies (Rectorate), National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): U-8758-2019. Author ID (Scopus): 56582319400. ORCID: 0000-0002-4779-9820.
**Artur V. Konev,** Programmer, Scientific and Educational Center “Technological Reference Center of Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia).
**Yana N. Sutygina,** Engineer, Scientific and Educational Center “Technological Reference Center of Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9212-3339.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Ekaterina A. Selikhova:** study concept and design, data collection and processing, analysis of research results, preparation of illustrative material, manuscript writing.
**Islam R. Sagov:** study concept and design, data collection, processing of research results, preparation of illustrative material, manuscript writing.
**Evgeniya S. Sukhikh:** general management of the project, development of the concept of the scientific work, preparation of illustrative material, editing of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Olga M. Stakhova:** collection of research material, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Olga V. Gribova:** data collection and processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Viktoria V. Velikaya:** data collection and processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Zhanna A. Startseva:** data collection and processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Konstantin S. Brazovsky:** data collection and processing, editing the article with the introduction of valuable intellectual content.
**Artur V. Konev:** processing of research results.
**Yana N. Sutygina:** data collection and processing.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***

*This study was supported by the Priority 2030 programme.*

***Conflict of interests***

*Prof. Startseva Zh.A. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-107-122
УДК: 618.19-006.6-053.84-08:616-084

CC BY 4.0

Для цитирования: *Блинова К.А., Кострыгин А.К., Малеева А.М., Алексеев В.В., Фролова Д.Е., Золкина М.А., Блинова А.А., Копышева Е.Н., Гудухин А.А., Мишина И.Е.* Рак молочной железы у молодых женщин: современные данные об эпидемиологии, клинических особенностях и персонализированных подходах к лечению и профилактике. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 107–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-107-122
For citation: *Blinova K.A., Kostrygin A.K., Maleeva A.M., Alekseev V.V., Frolova D.E., Zolkina M.A., Blinova A.A., Kopysheva E.N., Gudukhin A.A., Mishina I.E.* Breast cancer in young women: current data on epidemiology, clinical features and personalised approaches to treatment and prevention. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 107–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-107-122

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

**К.А. Блинова[1,2], А.К. Кострыгин[1,2], А.М. Малеева[1,2], В.В. Алексеев[1,2], Д.Е. Фролова[1,2], М.А. Золкина[1,2], А.А. Блинова[1], Е.Н. Копышева[3], А.А. Гудухин[3], И.Е. Мишина[3]**

[1]ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, 8
[2]ОБУЗ Ивановский областной онкологический диспансер
Россия, 153051, г. Иваново, ул. Любимова, 5
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Аннотация**

**Цель исследования –** провести систематический анализ современных данных об эпидемиологии и факторах риска рака молочной железы (РМЖ), разработать стратегию профилактики для групп высокого риска, составить клинический профиль молодых пациенток с РМЖ и описать особенности их лечения и реабилитации. **Материал и методы.** Поиск проводился в базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar. В обзоре использовано 60 источников (систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные клинические исследования), оцениваемое вмешательство представляло сравнительный анализ факторов риска, клинической картины, диагностики, лечения и реабилитации РМЖ у молодых пациенток и пациенток старшего возраста. **Результаты.** Рак молочной железы является серьезной проблемой для женщин в возрасте до 40 лет, являясь второй по значимости причиной смертности от рака в этой возрастной группе во всем мире. При этом наблюдается тревожная тенденция к увеличению заболеваемости РМЖ у молодых женщин. Отсутствие программ скрининга, ориентированных на молодых женщин, приводит к диагностике РМЖ на более поздних стадиях, что негативно сказывается на клинических исходах и увеличивает риск осложнений лечения по сравнению с пациентками старшего возраста. Патоморфология опухолей, выявленных у молодых женщин, характеризуется низкой дифференцировкой клеток, повышенной экспрессией Ki67, наличием генных мутаций и преобладанием HER2-позитивных и трижды негативных иммуногистохимических подтипов. Несмотря на очевидные различия, исследований РМЖ у молодых женщин недостаточно, что создает пробелы в понимании его факторов риска, диагностики, прогноза и лечения. Отсутствие репрезентативных клинических данных с возрастной стратификацией и доказательной базы делает невозможным экстраполяцию стандартных протоколов лечения, валидированных для пациенток старшего возраста, на популяцию молодых женщин. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для сбора возрастных клинических данных и разработки новых методов лечения рака молочной железы у моло-

**Блинова Ксения Александровна,** k.a.blinova@mail.ru

дых женщин, что позволит улучшить результаты лечения и определить перспективные направления исследований в этой области.

**Ключевые слова: рак молочной железы, рак у молодых, возрастные особенности рака, генетические факторы риска, BRCA1/2, HER2-позитивный рак, тройной негативный рак, мультидисциплинарная команда.**

# BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN: CURRENT DATA ON EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES AND PERSONALISED APPROACHES TO TREATMENT AND PREVENTION

**K.A. Blinova[1,2], A.K. Kostrygin[1,2], A.M. Maleeva[1,2], V.V. Alekseev[1,2], D.E. Frolova[1,2], M.A. Zolkina[1,2], A.A. Blinova[1], E.N. Kopysheva[3], A.A. Gudukhin[3], I.E. Mishina[3]**

[1]Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia
8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153000, Russia
[2]Ivanovo Regional Oncology Center
5, Lyubimova St., Ivanovo, 153051, Russia
[3]Saint Petersburg State University
7–9, Universitetskaya Nab., Saint Petersburg, 199034, Russia

**Abstract**

**Objectives:** to conduct a systematic review of current data on breast cancer epidemiology and risk factors; to develop a clinical profile of young breast cancer patients and describe approaches to their treatment and rehabilitation; to develop a prevention strategy for high-risk groups. **Material and Methods.** A search was conducted in the Web of Science, PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. The review incorporated 60 sources (systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials). A comparative analysis of risk factors, clinical presentation, diagnosis, treatment, and rehabilitation of young breast cancer patients compared to elderly patients was conducted. **Results.** Breast cancer poses a significant health challenge for women aged under 40 years, representing the second leading cause of cancer-related mortality in this age group worldwide. A trend towards an increase in breast cancer incidence is observed among young women. The lack of tailored breast cancer screening for young women causes significant diagnostic delays, leading to late-stage cancer at detection, negatively impacting clinical outcomes and increasing the risk of treatment-related complications compared to elderly patients. Pathomorphology of tumors detected in young women is characterized by poorly differentiated cells, increased Ki67 expression, the presence of gene mutations, and a predominance of HER2-positive and triple-negative immunohistochemical subtypes. Despite these evident differences, research on breast cancer in young women remains insufficient, creating gaps in understanding its risk factors, diagnosis, prognosis, and treatment. A lack of age-specific clinical data and outcomes hinders the adaptation of standard treatment approaches, developed for elderly patients, to the needs of young women. **Conclusion.** Further research is needed to collect age-specific clinical data and develop novel treatment strategies for breast cancer in young women, ultimately improving treatment outcomes and identifying promising research directions in this area.

**Key words: breast cancer, early-onset breast cancer, age-related cancer characteristics, genetic risk factors, BRCA1/2, HER2-positive breast cancer, triple-negative breast cancer, multidisciplinary team.**

## Введение

В последнее время рак молочной железы (РМЖ) у молодых женщин стал объектом пристального внимания исследователей. Согласно данным Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) и Global Burden of Disease, в 2022 г. частота РМЖ у женщин в мире составила 2,3 млн случаев, занимая вторую позицию среди самых распространенных онкологических заболеваний (23,4 % от всех случаев рака) и четвертое место среди причин смертности от всех видов рака (666 000 смертей в год, 6,9 %) [1]. В Российской Федерации, по данным 2023 г., РМЖ является самым распространенным злокачественным новообразованием (22,5 %) и причиной смерти у 15,9 % женщин. В структуре заболеваемости у пациенток молодого возраста РМЖ имеет наибольший удельный вес (30–59 лет – 29,2 %), являясь причиной смерти каждой пятой женщины (30–39 лет – 23,1 %; 40–49 лет – 23,3 %; 50–59 лет – 20,3 %) [2].

В контексте РМЖ не существует общепринятого определения «молодая женщина». Предыдущие работы использовали различные критерии возраста, включая порог в 35 лет [3], разделение на группы до и после 40 лет [4], а также учет менопаузального статуса [5]. На данный момент консенсусные руководящие принципы Европейской школы онкологии и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) считают «молодой женщиной» пациентку моложе 40 лет на момент постановки диагноза РМЖ [6].

В отличие от пациенток старшего возраста, РМЖ у молодых женщин имеет свои особенности, включающие характеристику опухоли, прогноз заболевания и показатели выживаемости, выбор диагностических и терапевтических стратегий, влияние на репродуктивную функцию. Совокупность таких факторов, как низкая дифференцировка опухолевых клеток, наличие патогенных мутаций в генах и повышенная экспрессия Ki67, обусловливает более агрессивное течение РМЖ у молодых женщин и, как следствие, менее благоприятный прогноз [7]. Дополнительно неблагоприятный прогноз усугубляется тем, что молодые женщины, как правило, не охвачены программами скрининга РМЖ, что приводит к более поздней диагностике заболевания [8]. Терапия РМЖ может негативно влиять на репродуктивную функцию молодых женщин, повышая риск преждевременной овариальной недостаточности. При выборе лечения необходимо учитывать потенциальное воздействие на овариальный резерв и проводить с пациенткой совместное обсуждение тактики [9].

РМЖ у молодых женщин остается недостаточно изученным. Отсутствуют специфические клинические данные и данные о результатах лечения для этой возрастной группы. Большинство стандартных методов лечения, применяемых у молодых женщин, первоначально разрабатывались и тестировались на пациентках старшего возраста.

**Цель исследования –** провести систематический анализ современных данных об эпидемиологии и факторах риска РМЖ. Разработать стратегию профилактики для групп высокого риска. Составить клинический профиль молодых пациенток с РМЖ и описать особенности их лечения и реабилитации.

Поиск проводился в базе данных Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar по ключевым словам «рак молочной железы у молодых», «возрастные особенности рака груди». Всего на апрель 2025 г. отобрано 60 источников, из которых 17 (28,3 %) – систематические обзоры и метаанализы, 28 (46,7 %) – данные рандомизированных клинических исследований. Статьи были опубликованы в последние 15 лет, оцениваемое вмешательство представляло сравнительный анализ факторов риска, клинической картины, диагностики, лечения и реабилитации РМЖ у молодых пациенток и пациенток старшего возраста. Выборка должна была включать пациенток с РМЖ моложе 40 лет, находящихся на диагностическом этапе или проходящих специализированное лечение. Результат вмешательства оценивался по частоте рецидивов, показателям выживаемости и смертности. Последний поиск осуществлялся 10 апреля 2025 г.

## Географическая распространенность РМЖ у молодых женщин

Несмотря на значимость проблемы, различия заболеваемости и смертности от РМЖ у молодых женщин в разных странах остаются недостаточно изученными по сравнению с данными по общей популяции. Показатели заболеваемости РМЖ у молодых пациенток во Франции, Австралии/Новой Зеландии, Северной Америке и Северной Европе в 4 раза превышают аналогичные показатели Южной и Центральной Азии и Средней Африки [1]. Различия в заболеваемости РМЖ, вероятно, связаны с более высокой распространенностью многочисленных факторов риска в развитых странах. К этим факторам относятся особенности репродуктивного здоровья, такие как поздние первые роды, меньшее количество родов и более короткий период грудного вскармливания. Кроме того, значительную роль играют факторы риска, связанные с образом жизни, включая использование заместительной гормональной терапии и оральных контрацептивов, употребление алкоголя, избыточный вес и недостаточную физическую активность [10]. Несмотря на то, что заболеваемость РМЖ может быть сопоставимой в разных регионах, смертность от данного заболевания значительно варьирует. Например, в Западной Африке и Северной Америке показатели заболеваемости составили 9,8 и 11,3 случая на 100 000 женщин соответственно, однако смертность в Западной Африке (6,4 случая на 100 000 женщин) существенно превышала аналогичный показатель в Северной Америке (1,8 случая на 100 000 женщин) [11]. Аналогичная тенденция наблюдается при сравнении Канады и Нигерии, где распространенность раннего РМЖ была схожей (0,61 и 0,64 % соответственно), но смертность в Нигерии более чем в 6 раз превышала канадские показатели (0,25 *vs* 0,04 %). В 2018 г. средний показатель риска летального исхода от РМЖ к 40 годам составил 0,08 %, однако в Африке этот показатель оказался значительно выше (0,18 %), что свидетельствует о существенных различиях в исходах заболевания в зависимости от региона [12].

Поскольку в возрастной группе до 40 лет скрининг РМЖ обычно не проводится, различия в смертности от этого заболевания между регионами (1,1–6,4 на 100 000 населения) связаны с другими факторами. Предполагается, что эти показатели обусловлены осведомленностью о симптомах, доступностью лечения и используемыми терапев-

тическими подходами. В развитых странах более высокая выживаемость связана с эффективным лечением и своевременной диагностикой, тогда как в странах с низким и средним уровнем дохода смертность повышена из-за недостаточной информированности и ограниченного доступа к медицинской помощи [13].

**Факторы риска развития РМЖ у молодых женщин**

*Факторы риска, связанные с образом жизни.*

Имеющиеся данные показывают, что физическая активность и уменьшение индекса массы тела значимо снижают риск раннего начала РМЖ. Метаанализ 48 исследований, проведенный P.J. Hardefeldt et al. [14], включавший почти 4 млн человек, показал, что физическая активность значительно снижает риск развития РМЖ. В метаанализе S.Y. Cohen et al. [15] обнаружили, что у женщин, ведущих активный образ жизни, риск развития РМЖ был на 23 % ниже, чем у пациенток с низким уровнем физической активности. Физическая активность действует как защитный фактор против РМЖ в основном за счет влияния на гормональный фон, снижая концентрацию гормонов яичников. В репродуктивном возрасте интенсивная физическая активность снижает уровень эстрогенов, уменьшает частоту менструаций и объем жировой ткани, участвующей в синтезе эстрогенов. Также важное значение в прогнозировании выживаемости среди молодых женщин, у которых недавно диагностировали РМЖ, имеет соотношение площади скелетных мышц и жировой ткани. A.D. de Lima Bezerra et al. [16] продемонстрировали, что низкая мышечная масса, измеряемая как индекс скелетных мышц при компьютерной томографии, является значимым предиктором повышенной смертности (9 % на каждое снижение индекса на 1 $см^2/м^2$).

Связанные с профессией длительные ночные смены в молодом возрасте могут быть еще одним фактором, способствующим повышению риска развития РМЖ. Считается, что работа в ночную смену нарушает циркадный ритм, поскольку ночное освещение подавляет выработку эпифизом мелатонина. Мелатонин способен подавлять рост опухоли, снижая выработку эстрогенов [17]. Исследования показали, что у женщин, когда-либо работавших в ночную смену, вероятность развития РМЖ до наступления менопаузы на 26 % выше, чем у тех, кто не работал в таких условиях. При этом риск возрастает с увеличением частоты и продолжительности работы ночью [18]. Анализ крупного исследования здоровья медсестер, длившегося 24 года и охватившего более 116 тыс. женщин в возрасте 25–42 лет, показал, что у пациенток, работающих в ночные смены более 20 лет, риск развития РМЖ на 40 % выше, чем у тех, кто никогда не работал ночью [19].

*Генетические факторы риска*

Наследственная природа РМЖ может быть заподозрена при отягощенном семейном анамнезе по РМЖ, наличии нескольких локализаций рака у одного человека (рак яичников, рак поджелудочной железы), поражении обеих молочных желез или мультифокальности заболевания. Выявление генетических мутаций на ранних стадиях и обследование членов семьи крайне важны для профилактики и лечения. Для более детального изучения генетических изменений, связанных с наследственным РМЖ, используются секвенирование нового поколения (NGS) и анализ генетических маркеров с использованием ДНК-микрочипов.

Генетические мутации можно разделить на группы в зависимости от степени риска развития рака: мутации с высоким риском (более чем в 5 раз), умеренным риском (в 1,5–5 раз) и низким риском (менее чем в 1,5 раза). Наследственные факторы составляют примерно 5–10 % всех случаев РМЖ и вызваны мутациями в генах с высокой или средней пенетрантностью [20].

Гены с высокой пенетрантностью включают *BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1* и *PALB2* [20]. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* являются наиболее распространенными генетическими предикторами наследственного РМЖ, обусловливая до 40 % случаев. Данные метаанализов и результаты исследований, включая CARRIERS и анализ Консорциума Ассоциации по борьбе с РМЖ, демонстрируют, что наличие мутаций в этих генах ассоциировано с существенным повышением риска развития РМЖ в молодом возрасте, достигая 9,4–12 % к 40 годам [21, 22]. Важно отметить, что мутации в гене *BRCA1* демонстрируют более сильную ассоциацию с повышенным риском, превосходя по данному показателю *BRCA2*.

Помимо *BRCA1/2*, мутации в других генах также ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ, в частности в молодом возрасте. Мутации в гене *TP53*, кодирующем белок, регулирующий клеточный цикл, апоптоз и репарацию ДНК, могут повышать риск РМЖ до 30 % у женщин моложе 35 лет [23]. Патогенные варианты в гене *STK11/LKBI*, кодирующем белок-супрессор опухолей, связаны с повышенным риском РМЖ и рака поджелудочной железы [24], хотя риск РМЖ к 40 годам может быть относительно умеренным (около 8 %) [25]. Мутации в гене *CDH1*, ассоциированные с наследственной диффузной карциномой желудка, увеличивают риск развития долькового РМЖ, особенно в молодом возрасте, с риском 40–54 % в течение жизни и средним возрастом диагностики 40 лет [26]. Гетерозиготные мутации в гене *PALB2*, кодирующем белок, участвующий в восстановлении ДНК и взаимодействующий с *BRCA2*, значительно увеличивают риск РМЖ, особенно у женщин до 40 лет, где риск более чем в 5 раз выше, чем у пациенток без таких мутаций [27, 28].

Гены семейства *RAD51 (RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC2* и *XRCC3*), участвующие в ответе на повреждения ДНК и гомологичной рекомбинации, также связаны с риском РМЖ. Анализ данных более 113 тыс. женщин выявил ассоциацию между мутациями в генах *RAD51C* и *RAD51D* и повышенным риском РМЖ к 40 годам [22]. Исследование генетических данных 7 216 семей показало, что мутации в *RAD51C* сильнее повышают риск РМЖ у женщин 20–49 лет, чем у женщин старше 50 лет, в то время как мутации в *RAD51D* увеличивают риск примерно одинаково в обеих возрастных группах [28].

*Репродуктивные факторы риска*

Гормональные и репродуктивные факторы, в частности, использование гормональных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, а также беременность и грудное вскармливание, могут оказывать влияние на риск развития РМЖ у молодых женщин. В странах с высоким уровнем дохода отмечается увеличение использования гормональных препаратов, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и менопаузальная гормональная терапия (МГТ), а также тенденция к снижению рождаемости и поздним первым родам. Использование гормональных контрацептивов (КОК) может оказывать влияние на риск развития РМЖ. Данные свидетельствуют о том, что у женщин с высоким риском РМЖ влияние КОК может быть аналогичным общей популяции [29]. Крупное проспективное когортное исследование L.S. Mørch et al. [31], включавшее 1,8 млн датских женщин, показало, что текущее или недавнее использование КОК ассоциировано с повышенным риском РМЖ, причем увеличение продолжительности использования КОК коррелирует с увеличением риска [30]. Систематический обзор и метаанализ также выявили связь между использованием левоноргестрел-содержащих внутриматочных систем и повышенным риском РМЖ у женщин моложе 50 лет.

Преждевременная менопауза, определяемая как наступление менопаузы в возрасте до 40 лет, является редким явлением, затрагивающим около 1 % женщин. Для облегчения климактерических симптомов и профилактики остеопороза используют МГТ, включающую эстрогены или их комбинацию с прогестинами. Крупный метаанализ 2019 г. (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer) не выявил значимого увеличения риска РМЖ при использовании МГТ, начатой в возрасте 30–39 лет, в течение 5–15 лет [32]. Согласно современным рекомендациям, МГТ может быть рекомендована женщинам со средним риском и преждевременной менопаузой до достижения возраста естественной менопаузы. При наличии матки предпочтительна комбинированная МГТ (эстроген и прогестин), при гистерэктомии – монотерапия эстрогенами. Важно использовать минимально эффективные дозы и ограничивать продолжительность терапии. Женщинам с высоким риском РМЖ требуется консультация специалиста для индивидуального подбора МГТ [33].

Возраст наступления беременности оказывает модулирующее влияние на риск РМЖ. В развитых странах около 13 % случаев РМЖ диагностируется в репродуктивном возрасте, 2 % – у женщин до 35 лет. Возраст первых родов влияет дифференцированно: ранние роды (до 20 лет) значительно снижают долгосрочный риск (на 50 %), поздние роды (после 35 лет) умеренно повышают его [34]. После родов наблюдается двухфазное изменение риска. В течение первых 10 лет наблюдается временное повышение риска, достигающее пика примерно через 5 лет, что, вероятно, связано с процессами инволюции молочной железы. В долгосрочной перспективе, через 34 года, риск падает до уровня ниже, чем у нерожавших женщин, что обусловлено уменьшением популяции эстроген-зависимых клеток в ткани молочной железы [35].

Грудное вскармливание ассоциируется со снижением риска РМЖ, хотя точный механизм остается не полностью изученным [36]. Наблюдается относительное снижение риска на 4 % за каждые 12 мес грудного вскармливания, при этом защитный эффект более выражен при пременопаузальном ТНГ РМЖ (5,1 %). [37]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует поддерживать грудное вскармливание молодых матерей не менее 6 мес до отлучения от груди, чтобы воспользоваться его защитным эффектом.

Основные факторы риска развития РМЖ у молодых женщин представлены в таблице. В целях эффективной профилактики РМЖ у молодых женщин с повышенным риском необходимо обеспечить тесное взаимодействие между лечащим врачом, генетиком и онкологом (рис. 1).

**Клинико-патологическая характеристика РМЖ у молодых женщин**

Рак молочной железы у молодых женщин характеризуется более агрессивными клинико-патологическими характеристиками [37], что проявляется в высокой степени злокачественности, частом поражении регионарных лимфоузлов, а также повышенной лимфоваскулярной инвазии и лимфоцитарной инфильтрации [37, 38]. Исследования указывают на частое выявление опухоли большего размера и низкой степени дифференцировки [38]. Важно отметить, что диагностика РМЖ на поздних стадиях также чаще встречается у женщин моложе 40 лет [39], что может быть связано с поздней обращаемостью или особенностями скрининга в этой возрастной группе.

Геномный анализ позволяет более детально изучить биологические особенности РМЖ у молодых женщин. Анализ данных ДНК-микрочипов

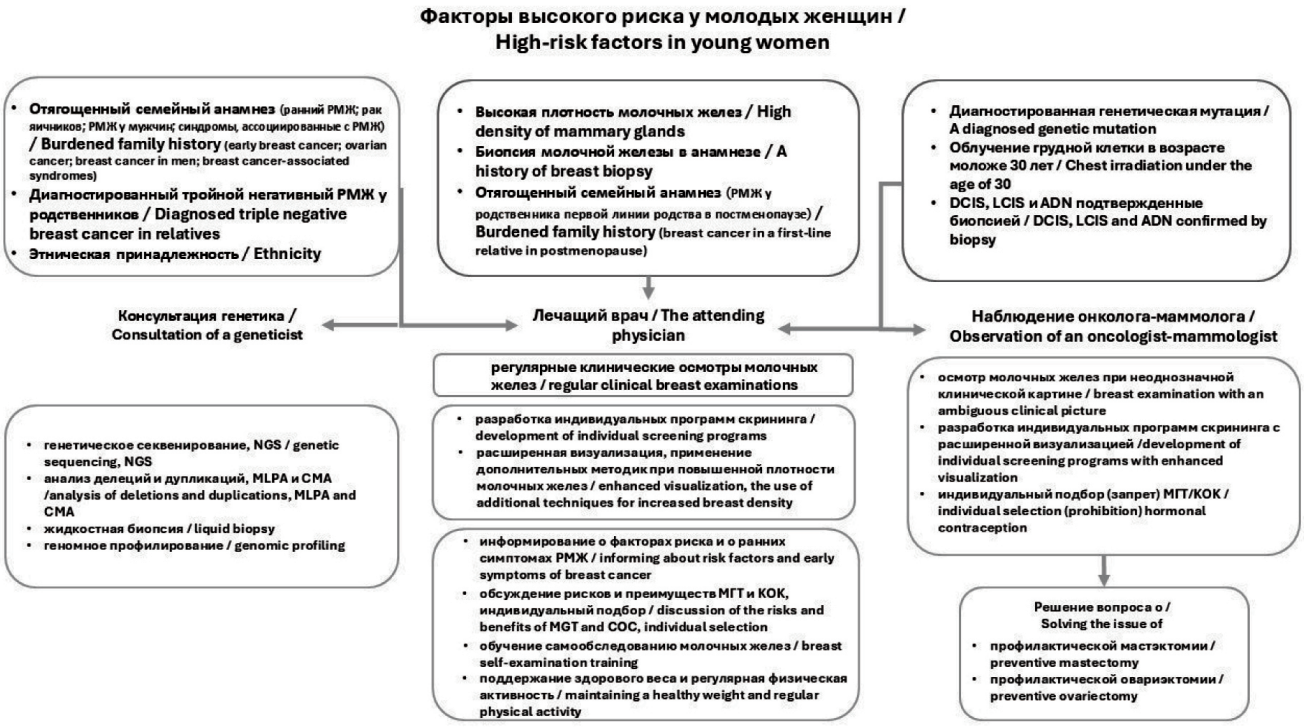



Рис. 1. Комплексная стратегия превентивных мероприятий у молодых пациенток с высоким риском развития РМЖ.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Comprehensive strategy of preventive measures in young patients with a high risk of developing breast cancer.
Note: created by the authors

**Таблица/Table**

**Факторы риска развития РМЖ у молодых женщин**
**Risk factors for breast cancer in young women**

| Категория факторов/ Category of factors | Фактор риска/ Risk factor | Описание/механизм/ Description/mechanism | Степень доказанности/ Level of evidence | Меры профилактики/ снижения риска/ Prevention/risk reduction measures |
|---|---|---|---|---|
| Образ жизни/ Life style | Низкая физическая активность/ Low physical activity | Снижение воздействия циркулирующих гормонов яичников, уменьшение жировой ткани/ Reducing the effects of circulating ovarian hormones, reducing adipose tissue | Снижение риска развития РМЖ на 23 % при активном образе жизни/ Reducing the risk of developing breast cancer by 23% with an active lifestyle [15] | Регулярная физическая активность (не менее 30 мин, 3 раза в нед)/ Regular physical activity (at least 30 minutes, 3 times a week) |
| | Высокий индекс массы тела (ИМТ)/ High Body Mass Index (BMI) | Избыточная жировая ткань способствует выработке эстрогенов/ Excess adipose tissue promotes the production of estrogens | | Поддержание здорового веса/ Maintaining a healthy weight |
| | Работа в ночную смену/ Night shift work | Нарушение циркадного ритма, подавление выработки мелатонина/ Circadian rhythm disorder, suppression of melatonin production | Вероятность развития РМЖ до менопаузы выше на 26 %/ The probability of developing breast cancer before menopause is higher 26% [18] | Минимизация работы в ночную смену/ Minimizing night shift work |

**Окончание Таблицы/End of Table**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Генетические/ Genetic | Мутации в генах *BRCA1/2*/ Mutations in the *BRCA1/2* genes | Нарушение репарации ДНК, повышение риска развития РМЖ и рака яичников/ Violation of DNA repair, increased risk of developing breast cancer and ovarian cancer | К 40 годам риск 9,4–12 %/ By age 40, the risk is 9.4–12 % [21] | Генетическое консультирование, скрининг, профилактическая мастэктомия/ Genetic counseling, screening, preventive mastectomy |
| | Мутации в других генах с высокой/средней пенетрантностью/ Mutations in other genes with high/medium penetrance (*TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, RAD51C, RAD51D*) | Нарушение различных клеточных процессов (регуляция клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК), повышение риска развития РМЖ/ Disruption of various cellular processes (cell cycle regulation, apoptosis, DNA repair), increased risk of developing breast cancer | Риск варьирует в зависимости от конкретного гена/ The risk varies depending on the specific gene | Генетическое консультирование, усиленный скрининг/ Genetic counseling, enhanced screening |
| Репродуктивные/ Reproductive | Использование КОК/ The use of hormonal contraceptives | Повышение уровня эстрогенов/ Increased estrogen levels | Использование КОК в текущий момент или в недавнем прошлом/ Current or recent use of hormonal contraceptives [30] | Обсуждение рисков и преимуществ с врачом, выбор альтернативных методов контрацепции (в отдельных случаях)/ Discussing the risks and benefits with a doctor, choosing alternative methods of contraception (in some cases) |
| | Использование левоноргестрел-содержащих ВМС/ The use of levonorgestrel-containing IUDs | Механизм влияния до конца не изучен/ The mechanism of influence is not fully understood. | У женщин моложе 50 лет/ For women under 50 years of age [31] | Обсуждение рисков и преимуществ с врачом, выбор альтернативных методов контрацепции (в отдельных случаях)/ Discussing the risks and benefits with a doctor, choosing alternative methods of contraception (in some cases) |
| | Поздние первые роды (после 35 лет)/ Late first birth (after 35 years) | Механизм до конца не изучен, возможно, связан с более длительным воздействием эстрогенов на ткани молочной железы/ The mechanism is not fully understood, possibly related to the longer-term effects of estrogens on breast tissue | Поздние роды умеренно повышают риск/ Late delivery increases the risk moderately [34] | |
| | Отсутствие или короткий период грудного вскармливания/ No breastfeeding or a short period of breastfeeding | Грудное вскармливание снижает уровень эстрогенов и способствует дифференцировке клеток молочной железы/ Breastfeeding reduces estrogen levels and promotes breast cell differentiation | Относительное снижение риска на 4 % за каждые 12 мес грудного вскармливания/ Relative risk reduction of 4% for every 12 months of breastfeeding [37] | Поддержка грудного вскармливания (не менее 6 мес)/ Breastfeeding support (at least 6 months) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

РМЖ ранней стадии выявил, что в опухолях женщин моложе 45 лет отмечается значительное снижение экспрессии мРНК рецепторов эстрогена альфа и бета, а также рецепторов прогестерона, в то время как уровни мРНК HER2 и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) были повышены [40]. Анализ обогащения генных наборов (GSEA) также позволил идентифицировать 367 генов, уникальных для опухолей молодых женщин, которые участвуют в иммунных реакциях, ответе на гипоксию, функциях гена *BRCA1*, апоптозе и активации про-онкогенных сигнальных путей mTOR, Myc, E2F и Ras [39]. Важно отметить, что активность генов в здоровой ткани молочной железы может модулироваться в зависимости от фазы менструального цикла у женщин в пременопаузе. Исследование B.P. Kundaktepe et al. [41], использовавшее NGS, выявило, что в лютеиновой фазе по сравнению с фолликулярной фазой наблюдается повышение активности 221 гена и снижение активности 34 генов.

Таким образом, современные исследования демонстрируют, что РМЖ у молодых женщин характеризуется уникальным профилем геномных изменений, что может объяснить более агрессивное течение заболевания.

*Риск местного рецидива и метастазирования*

Согласно современным данным, молодой возраст является фактором риска местного рецидива РМЖ, при этом риск возрастает примерно на 7 % с каждым годом уменьшения возраста [42]. При этом влияние выбора хирургического метода на риск местного рецидива остается противоречивым. Краткосрочные результаты (5 лет) исследования M.L. Quan et al. [43] не выявили различий в частоте местных рецидивов после органосохраняющих операций или мастэктомии у пациенток до 35 лет. Однако более длительное (11 лет) наблюдение [44] указало на увеличение частоты локорегионарных рецидивов после органосохраняющей операции. Также установлено, что частота рецидива не зависит от степени злокачественности и размера первичной опухоли. Независимым фактором, ассоциированным с повышенной 10-летней кумулятивной частотой местных рецидивов у женщин до 35 лет, является наличие нелюминального HER2-позитивного подтипа РМЖ [45].

У молодых женщин наблюдается более высокая частота метастатического поражения при РМЖ. При пятилетнем наблюдении метастазы были обнаружены у 24 % женщин моложе 40 лет, в то время как у женщин старше 40 лет этот показатель составил всего 9 % ($p<0,0001$) [46]. Данный факт подтверждается результатами объединенного анализа G.H. De Bock et al. [47], охватившего 36 000 женщин, где возраст моложе 40 лет был определен как независимый прогностический фактор, ассоциированный с увеличением относительного риска отдаленного метастазирования на 79 %.

**Индивидуальный подход к ведению РМЖ у молодых женщин**

*Диагностика РМЖ*

Современные методы диагностики РМЖ у молодых женщин не имеют четко определенных, научно обоснованных отличий, что обусловлено недостатком исследований, проведенных на этой возрастной группе. Диагностический поиск при подозрении на РМЖ у молодых женщин должен учитывать особенности структуры молочной железы и повышенную распространенность генетических мутаций. В этой связи оправдано применение адаптированных протоколов, включающих более активное использование УЗИ в дополнение к маммографии, применение МРТ молочных желез у носительниц мутаций *BRCA1/2*, а также использование цифровой маммографии с томосинтезом (3D-маммографии) для повышения чувствительности и специфичности диагностики [48]. Данные методы позволяют улучшить раннюю диагностику РМЖ, что особенно важно для женщин с высокой плотностью ткани молочной железы, которая может затруднять визуализацию опухолей при стандартной маммографии.

Учитывая существующие сложности в ранней диагностике РМЖ у молодых женщин, жидкостная биопсия представляет собой перспективный подход для выявления заболевания на ранних стадиях. Жидкостная биопсия является минимально инвазивной процедурой, потенциально позволяющей получать информацию об опухоли в режиме реального времени. Данная особенность очень важна для молодых пациенток, нуждающихся в продолжительном мониторинге и терапии. Несмотря на многообещающие перспективы применения технологий жидкостной биопсии, объем научных данных пока остается ограниченным. Авторами оценивалась клиническая значимость анализа Videssa Breast для исключения диагноза РМЖ у женщин в возрасте до 50 лет, которые имели высокую плотность молочной железы (BI-RADS 3 или 4). В этой популяции тест продемонстрировал чувствительность 87,5 % и специфичность 83,8 % [49]. Тест Syantra DX™ Breast Cancer Test, также применяемый в качестве метода жидкостной биопсии, был оценен на предмет клинической эффективности у женщин моложе 50 лет. Результаты показали лучшие характеристики по сравнению с другими методами: клиническая чувствительность составила 91,7 %, специфичность – 99,0 % [49]. Несмотря на перспективность жидкостной биопсии в контексте ранней диагностики РМЖ у молодых женщин, необходимы дальнейшие, более масштабные и репрезентативные исследования для подтверждения ее клинической ценности и обеспечения надежной доказательной базы [50].

Для оптимизации существующих методов визуализации и разработки новых диагностических подходов онкологических заболеваний использует-

ся интенсивное внедрение технологий искусственного интеллекта (ИИ). Интегративный подход, объединяющий жидкостную биопсию, методы визуализации и ИИ, открывает перспективы для комплексной оценки опухолевого процесса и разработки персонализированных стратегий лечения. Жидкостная биопсия играет критическую роль на ранних этапах диагностики, позволяет осуществлять мониторинг эволюции опухоли, отслеживая динамику мутационного профиля раковых клеток и оценивая эффективность проводимой терапии. В свою очередь, методы визуализации обеспечивают возможность выявления и локализации новообразований, а также количественной оценки их характеристик, таких как размер, степень дифференцировки и наличие метастатического поражения. Интеграция алгоритмов ИИ в процесс анализа результатов обследования повышает точность и воспроизводимость интерпретации данных, снижая субъективность оценок. Таким образом, комплексный подход, объединяющий раннее выявление с помощью жидкостной биопсии, пространственно-функциональную оценку с помощью визуализации и прогнозирование рисков и исходов с помощью ИИ, обладает значительным потенциалом для улучшения диагностики и оптимизации лечения РМЖ. Несмотря на то, что совместное использование этих технологий находится на начальной стадии, данное направление представляется чрезвычайно перспективным [49, 51].

*Лечение РМЖ у молодых пациенток*

Подходы к лечению как ранних, так и распространенных стадий заболевания у молодых женщин должны базироваться на тех же клинико-патологических факторах, что и при лечении женщин старшего возраста, однако при этом необходимо учитывать уникальные биологические, гормональные и генетические особенности, характерные для этой группы. Хирургические подходы к лечению РМЖ у молодых женщин аналогичны применяемым у пациенток старшего возраста и включают: органосохраняющую терапию, состоящую из радикальной резекции молочной железы с последующей лучевой терапией, и радикальную мастэктомию. Изучение влияния типа хирургического лечения на выживаемость молодых женщин с РМЖ дает неоднозначные результаты. В краткосрочной перспективе до 5 лет исследование M.L. Quan et al. [43] не выявило значимых различий в выживаемости у пациенток до 35 лет. Несмотря на то, что в исследовании [44] с периодом наблюдения в 11 лет были зафиксированы некоторые различия в эффективности локорегионарного контроля, авторы пришли к выводу, что эти различия не оказали значимого влияния на общую выживаемость. Важно отметить, что, согласно ретроспективному анализу данных пациенток до 40 лет [45], даже при развитии нежелательных событий, 10-летняя безметастатическая выживаемость остается высокой, достигая 84,7 %. Современные исследования подтверждают онкологическую безопасность немедленной и отсроченной реконструкции молочной железы, а также процедур, направленных на сохранение соска. Более того, не выявлено преимуществ в показателях выживаемости при выполнении контралатеральной профилактической мастэктомии [44, 45, 52].

В адъювантном лечении РМЖ лучевая терапия после радикальной резекции имеет особое значение для молодых пациенток. Повышенный риск местного рецидива у молодых пациенток позволяет обоснованно ожидать более выраженный клинический эффект от данного вида лечения. Кроме того, адъювантная лучевая терапия рекомендована молодым пациенткам после мастэктомии при местнораспространенном РМЖ. Клинические испытания демонстрируют, что этот метод способствует улучшению локорегионарного контроля и показателей выживаемости у женщин как в пре-, так и в постменопаузе, при наличии крупных первичных опухолей (более 5 см), поражении кожи или грудной стенки, а также поражении лимфатических узлов [45, 52]. Однако при лучевой терапии необходимо соблюдать меры предосторожности, направленные на минимизацию дозы облучения, получаемой окружающими здоровыми тканями. Это обусловлено необходимостью снижения риска развития отсроченных побочных эффектов и вторичных злокачественных новообразований, учитывая молодой возраст и, как следствие, длительный период потенциальной выживаемости [52].

В 60–75 % случаев у молодых пациенток с РМЖ выявляется положительный статус гормональных рецепторов. Однако применение ингибиторов ароматазы ограничено в этой группе из-за их низкой эффективности в пременопаузе. В последние годы ряд клинических исследований (ABCSG-12, SOFT и TEXT) были посвящены изучению оптимальных режимов адъювантной гормональной терапии у молодых пациенток с HR+/HER2- РМЖ, особое внимание уделялось медикаментозной менопаузе (ММ). Несмотря на отсутствие различий в эффективности монотерапии анастрозолом и тамоксифеном, выявленных в исследовании ABCSG-12, консолидированный анализ данных SOFT и TEXT продемонстрировал, что адъювантное применение экземестана в сочетании с ММ обеспечивает значимое улучшение 8-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с комбинацией тамоксифена и ММ. Кроме того, подгрупповой анализ исследования SOFT выявил, что добавление ММ к тамоксифену после адъювантной химиотерапии ассоциировано с увеличением 5-летней выживаемости при РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, что подчеркивает потенциальную пользу данного подхода в этой возрастной группе. Наконец, метаа-

нализ, объединивший данные ABCSG XII, SOFT, TEXT и HOBOE, подтвердил, что комбинированная терапия, включающая ингибиторы ароматазы и ММ, значительно снижает риск рецидива по сравнению с монотерапией тамоксифеном, что свидетельствует о целесообразности комбинированных режимов в данной популяции [53].

В отличие от оптимизации гормональной терапии, где активно изучаются индивидуализированные подходы, подходы к химиотерапии у молодых пациенток с РМЖ высокого риска остаются унифицированными. В связи с ограниченностью клинических данных, позволяющих оптимизировать режимы химиотерапии для этой возрастной группы, применяются стандартные комбинированные схемы, включающие антрациклины и таксаны, аналогичные используемым у пациенток старшего возраста. Однако несмотря на то, что выбор химиотерапевтической стратегии в основном определяется стадией заболевания и молекулярно-биологическими характеристиками опухоли, имеются данные, указывающие на то, что неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) может быть особенно эффективной у молодых пациенток. Так, исследование GeparTrio выявило более высокий показатель патоморфологического полного ответа (pCR) после НАХТ у женщин моложе 40 лет с трижды негативным раком (ТНР) молочной железы или опухолями высокой степени злокачественности по сравнению с пациентками старше 40 лет. Метаанализ EBCTCG показал, что антрациклины ассоциированы с более выраженным снижением смертности от РМЖ у молодых женщин (<50 лет) по сравнению с женщинами старшего возраста, независимо от других факторов. Добавление таксанов к антрациклинам обеспечивает улучшение безрецидивной и общей выживаемости в обеих возрастных группах, а отказ от химиотерапии у молодых женщин ассоциирован со значительным повышением частоты летального исхода [54].

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек в составе НАХТ у молодых пациенток с ТНР РМЖ демонстрирует противоречивые результаты. В то время как исследование KEYNOTE выявило значимое увеличение частоты pCR при добавлении пембролизумаба к НАХТ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, исследование GeparNuevo показало лишь скромное увеличение pCR, сопровождавшееся значительным улучшением выживаемости без прогрессирования. Напротив, исследование NeoTRIPaPDL1 не выявило значимого влияния атезолизумаба на частоту pCR. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для оптимизации стратегий иммунотерапии у этих пациенток [55].

Сохранение репродуктивной функции является важным аспектом лечения РМЖ у молодых женщин. Противоопухолевая терапия может вызвать повреждение яичников, преждевременную менопаузу и снижение овариального резерва. Важно информировать пациенток о возможных рисках и предлагать варианты сохранения фертильности до начала лечения. К методам сохранения фертильности относятся криоконсервация ооцитов, эмбрионов или ткани яичника, а также применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Необходимо также обсуждать с пациентками возможности восстановления фертильности после завершения лечения РМЖ, включая экстракорпоральное оплодотворение с использованием замороженных ооцитов или эмбрионов, а также донорство ооцитов. Всем молодым женщинам, планирующим деторождение в будущем, рекомендуется консультация репродуктолога до начала лечения РМЖ. Важно также учитывать время, необходимое для проведения процедур сохранения фертильности, и согласовывать их с онкологическим лечением [9].

*Особенности реабилитации молодых пациенток с РМЖ*

Принимая во внимание, что у молодых женщин с РМЖ чаще встречаются более агрессивные типы опухолей, требующие проведения интенсивной лучевой, химио- и таргетной терапии, актуальным вопросом становится профилактика побочных эффектов. В настоящее время физические упражнения все чаще рассматриваются как эффективный способ борьбы с негативными последствиями противоопухолевого лечения [56]. При назначении физических тренировок увеличивается аэробная выносливость (VO2peak), которая является признанным мощным и независимым предиктором общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений [57]. Контролируемые и разнообразные физические упражнения могут улучшить качество жизни и снизить риск полинейропатии у онкологических пациентов, получающих химиотерапию [58]. Лучшие результаты наблюдались, когда пациенты начинали заниматься физическими упражнениями вскоре после начала лечения, при этом рекомендовалась продолжительность занятий не менее 30 мин, не реже 3 раз в неделю, в течение 8–12 нед [59].

Учитывая более высокую цифровую грамотность молодых пациентов, становится возможным применение телереабилитации, особенно для пациентов, проживающих в отдаленных районах, а также носимых устройств, которые способны предоставлять важную информацию для отслеживания эффективности лечения, прогнозирования его результатов и проведения реабилитационных мероприятий [59].

Молодым женщинам, перенесшим РМЖ, особенно необходима психологическая поддержка. Страх, тревога и депрессия, прежде всего, связаны с наличием заболевания, дефектом груди и изменением образа тела, проблемами с фертиль-

ностью, неуверенностью в поддержке семьи. Для психологической реабилитации молодых женщин, переживших РМЖ, могут быть эффективны проведение тренингов когнитивно-поведенческой терапии, онлайн-программы для пар, основанные на принципах осознанности, включающие психообразование и практические упражнения; терапия принятия и ответственности, а также проведение косметических процедур для онкологических пациентов и другие подходы [60].

На рис. 2 представлена схема, описывающая последовательность действий при ведении молодых женщин с РМЖ и направленная на оптимизацию диагностики, лечения и реабилитации.

**Заключение**

Представленные данные подтверждают, что РМЖ у женщин моложе 40 лет следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, требующую специализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Эти особенности характеризуются агрессивным течением, высокой долей эстроген-отрицательных, ТНГ и HER2-положительных подтипов, худшим прогнозом, высоким уровнем местного рецидива, регионарного и отдаленного метастазирования, а также более частым обнаружением мутаций, в особенности *BRCA1/2*. Наличие специфических клинических и биологических характеристик РМЖ у молодых пациенток обусловливает необходимость дифференцированного подхода к диагностике и терапии. Несмотря на наличие исследований, посвященных РМЖ у молодых женщин (например, исследования группы POSH, анализ баз данных SEER), они не позволяют сформировать доказательную базу уровня Level 1 evidence. Важную роль в преодолении этой проблемы играют регистры молодых пациенток, такие как Young Women's Breast Cancer Study, которые способствуют сбору и анализу специфических клинических данных, необходимых для более глубокого понимания этой группы заболеваний.

Анализ представленных данных позволяет выделить ряд ключевых положений, определяющих подходы к ведению молодых пациенток с РМЖ. Следует учитывать, что у этой возрастной группы отмечается повышенная частота агрессивных подтипов, а также генетических мутаций, особенно в генах *BRCA1/2*. В связи с этим возникает необходимость в ранней диагностике, достигаемой путем адаптации существующих скрининговых программ, внедрения МРТ молочных желез для носительниц мутаций BRCA, что позволяет выявлять опухоли на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно. Для обеспечения оптимального ведения молодых пациенток с РМЖ необходим мультидисциплинарный подход, включающий не только хирургическое и лекарственное лечение, но и психологическую поддержку и реабилитацию, учитывающие уникальные потребности этой возрастной группы. Исходя из этого, представляется целесообразным выделить следующие рекомендации для клинической практики. Всем молодым пациенткам с РМЖ, особенно при наличии отяго-

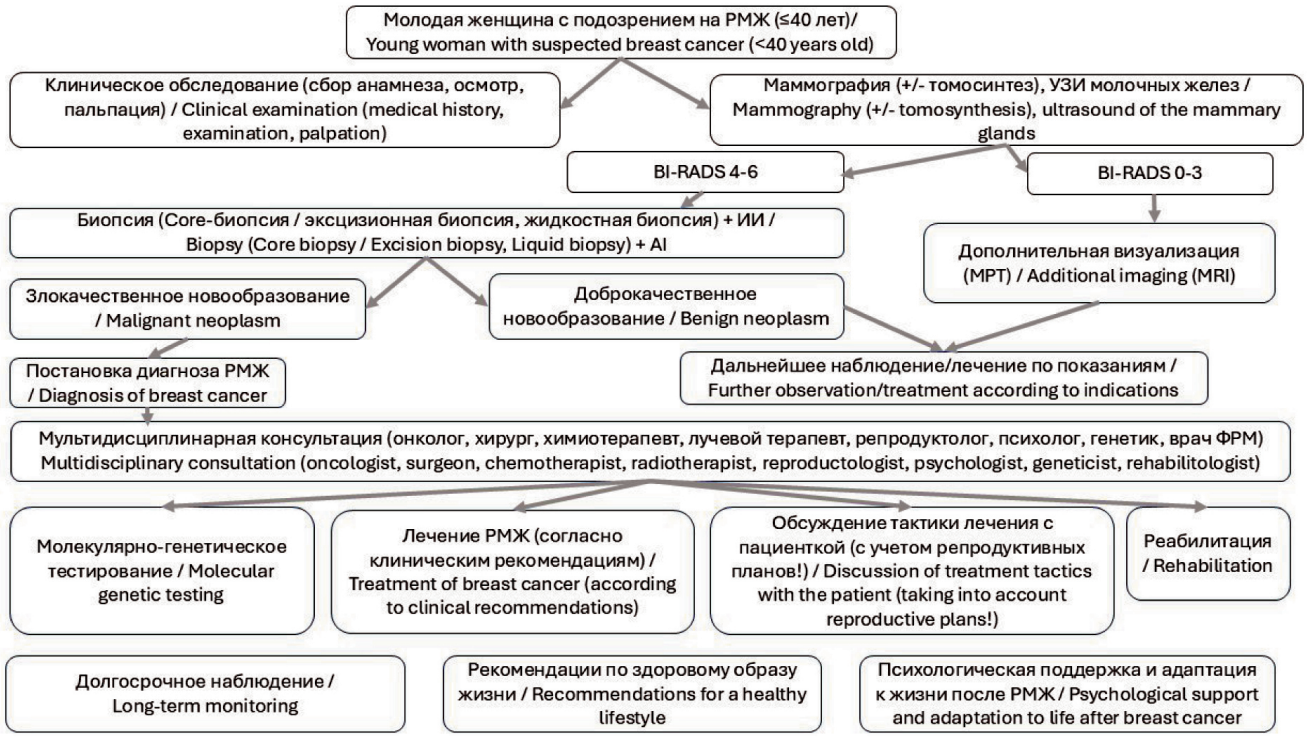



Рис. 2. Персонализированный подход к ведению РМЖ у молодых женщин. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Personalized approach to breast cancer management in young women. Note: created by the authors

щенного семейного анамнеза или специфических подтипов опухоли, важно проводить генетическое тестирование. Параллельно необходимы разработка и внедрение адаптированных программ скрининга, учитывающих повышенный риск РМЖ у молодых женщин, с акцентом на использование МРТ молочных желез для женщин с высоким генетическим риском. Кроме того, следует обеспечить комплексное ведение молодых пациенток с РМЖ посредством мультидисциплинарного подхода, объединяющего специалистов различного профиля, и разработать стандартизированные протоколы для своевременного направления к соответствующим специалистам и координации их усилий. Целесообразно предлагать всем молодым женщинам с РМЖ консультацию репродуктолога до начала лечения и обсуждать возможности сохранения фертильности. Наконец, крайне важна интеграция психологической поддержки и реабилитации в стандартный уход за молодыми пациентками с РМЖ, начиная с момента постановки диагноза и на протяжении всего периода лечения и наблюдения.

Для дальнейшего улучшения результатов лечения и понимания особенностей РМЖ у молодых женщин необходимо сосредоточиться на будущих исследованиях. Важно расширить изучение РМЖ у молодых женщин с целью понимания молекулярных механизмов, драйверов опухолевого роста и факторов, определяющих прогноз. Следует проводить углубленный геномный и протеомный анализ, а также анализ микроокружения опухоли, принимая во внимание менструальный цикл и репродуктивный статус. Крайне важны клинические исследования, специально разработанные для молодых женщин с РМЖ, для оценки эффективности различных терапевтических стратегий с учетом уникальных биологических особенностей опухолей и долгосрочных последствий лечения. Необходимо расширять и поддерживать регистры молодых пациенток с РМЖ для сбора и анализа данных о клинических характеристиках, лечении и исходах заболевания. Наконец, для повышения эффективности раннего выявления РМЖ у молодых женщин важно оценить возможности комплексного использования инновационных методов диагностики, включая жидкостную биопсию, современные методы визуализации и алгоритмы искусственного интеллекта.

В заключение, учитывая высокую частоту агрессивных подтипов (HER2+, THP) и мутаций у молодых женщин с РМЖ, необходимо применять персонализированный подход к лечению и уделять пристальное внимание генетическому консультированию и тестированию. Ранняя диагностика и адаптация скрининга, например, с использованием МРТ для носительниц BRCA, подчеркивают важность повышения осведомленности о РМЖ у молодых женщин и разработки специализированных программ скрининга. Мультидисциплинарный подход, включающий психологическую поддержку и реабилитацию, является ключевым компонентом комплексного ухода, учитывающего биологические, психологические и социальные потребности молодых пациенток. Подобные усилия, основанные на объединенных знаниях и опыте исследовательского и клинического сообщества, а также с активным привлечением пациентских организаций, создадут условия для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни молодых женщин, сталкивающихся с этим непростым заболеванием.

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. *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.

3. *Zhao M., Li L., Wang B., Gao S., Wang J., Liu J., Song Y., Liu H.* Comparing survival outcomes between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy within hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer among young women (≤35): a retrospective cohort study based on SEER database and TJMUCH registry. Am J Cancer Res. 2025; 15(1): 390–405. doi: 10.62347/EZGV9302.

4. *Sopik V.* International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. Breast Cancer Res Treat. 2021; 186(2): 497–507. doi: 10.1007/s10549-020-06003-8.

5. *Shah A.N., Carroll K.J., Gerratana L., Lin C., Davis A.A., Zhang Q., Jacob S., Finkelman B., Zhang Y., Qiang W., D'Amico P., Reduzzi C., Gradishar W.J., Behdad A., Cristofanilli M.* Circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and disease characteristics in young women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021; 187(2): 397–405. doi: 10.1007/s10549-021-06236-1.

6. *Paluch-Shimon S., Pagani O., Partridge A.H., Abulkhair O., Cardoso M.J., Dent R.A., Gelmon K., Gentilini O., Harbeck N., Margulies A., Meirow D., Pruneri G., Senkus E., Spanic T., Sutliff M., Travado L., Peccatori F., Cardoso F.* ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Breast. 2017; 35: 203–17. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.017.

7. *Li S., Madanat-Harjuoja L., Leslie G., Barnes D.R., Bolla M.K., Dennis J., Parsons M.T., Apostolou P., Arnold N., Bosse K.; EMBRACE Collaborators; Cook J., Engel C., Evans D.G., Fostira F., Frone M.N., Gehrig A., Greene M.H., Hackmann K., Hahnen E., Harbeck N., Hauke J., Hentschel J., Horvath J., Izatt L., Kiechle M., Konstantopoulou I., Lalloo F., Ngeow J., Niederacher D., Ritter J., Santamariña M., Schmutzler R.K., Searle C., Sutter C., Tischkowitz M., Tripathi V., Vega A., Wallaschek H., Wang-Gohrke S., Wappenschmidt B., Weber B.H.F., Yannoukakos D., Zhao E., Easton D.F., Antoniou A.C., Chenevix-Trench G., Rebbeck T.R., Diller L.R.* Childhood, adolescent, and young adulthood cancer risk in BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant carriers. J Natl Cancer Inst. 2025; 117(4): 728–36. doi: 10.1093/jnci/djae306.

8. *Волчек В.С., Похожай В.В.* Анализ международного опыта организации скрининговых программ для раннего выявления злокачественных новообразований. Juvenis Scientia. 2023; 9 (1): 5–23. [*Volchek V.S., Pochozhay V.V.* Analysis of International Experience in Organizing Screening Programs for Early Detection of Malignancies. Juvenis Scientia. 2023; 9(1): 5–23. (in Russian)]. doi: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23. EDN: PJAEJB.

9. *Киселева М.В., Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лунькова М.Н.* Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4(12): 51–57. [*Kiseleva M.V., Denisov M.S., Litviakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Lunkova M.N.* Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review. Clinical Review for General Practice. 2023; 4(12): 51–57. (in Russian)]. doi: 10.47407/kr2023.4.12.00331. EDN: HBCJMH.

10. *Sun P., Yu C., Yin L., Chen Y., Sun Z., Zhang T., Shuai P., Zeng K., Yao X., Chen J., Liu Y., Wan Z.* Global, regional, and national burden of female cancers in women of child-bearing age, 1990–2021: analysis of data from the global burden of disease study 2021. EClinicalMedicine. 2024; 74: 102713. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102713.

11. *Miles R.C., Flores E.J., Carlos R.C., Boakye-Ansa N.K., Brown C., Sohn Y.J., Narayan A.K.* Impact of Health Care-Associated Cost Concerns on Mammography Utilization: Cross-Sectional Survey Results From the National Health Interview Survey. J Am Coll Radiol. 2022; 19(10): 1081–87. doi: 10.1016/j.jacr.2022.06.001.

12. *Wojtyla C., Bertuccio P., Wojtyla A., La Vecchia C.* European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. Eur J Cancer. 2021; 152: 4–17. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.026.

13. *Subedi R., Houssami N., Nickson C., Nepal A., Campbell D., David M., Yu X.Q.* Factors influencing the time to diagnosis and treatment of breast cancer among women in low- and middle-income countries: A systematic review. Breast. 2024; 75: 103714. doi: 10.1016/j.breast.2024.103714.

14. *Hardefeldt P.J., Penninkilampi R., Edirimanne S., Eslick G.D.* Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. Clin Breast Cancer. 2018; 18(4): e601–e612. doi: 10.1016/j.clbc.2017.10.010.

15. *Cohen S.Y., Stoll C.R., Anandarajah A., Doering M., Colditz G.A.* Modifiable risk factors in women at high risk of breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res. 2023; 25(1): 45. doi: 10.1186/s13058-023-01636-1.

16. *de Lima Bezerra A.D., da Costa Pereira J.P., de Macedo Soares I.F., Ferreira G.M.C., Miranda A.L., de Medeiros G.O.C., Verde S.M.M.L, Fayh A.P.T.* Influence of Body Composition Assessed by Computed Tomography on Mortality Risk in Young Women with Breast Cancer. Nutrients. 2024; 16(18): 3175. doi: 10.3390/nu16183175.

17. *Manouchehri E., Taghipour A., Ghavami V., Ebadi A., Homaei F., Latifnejad Roudsari R.* Night-shift work duration and breast cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Womens Health. 2021; 21(1): 89. doi: 10.1186/s12905-021-01233-4.

18. *Cordina-Duverger E., Menegaux F., Popa A., Rabstein S., Harth V., Pesch B., Brüning T., Fritschi L., Glass D.C., Heyworth J.S., Erren T.C., Castaño-Vinyals G., Papantoniou K., Espinosa A., Kogevinas M., Grundy A., Spinelli J.J., Aronson K.J., Guénel P.* Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. Eur J Epidemiol. 2018; 33(4): 369–79. doi: 10.1007/s10654-018-0368-x.

19. *Hansen J., Pedersen J.E.* Night shift work and breast cancer risk – 2023 update of epidemiologic evidence. J Natl Cancer Cent. 2024; 5(1): 94–103. doi: 10.1016/j.jncc.2024.07.004.

20. *Siddig A., Tengku Din T.A.D.A., Mohd Nafi S.N., Yahya M.M., Sulong S., wan Abdul Rahman W.F.* The Unique Biology behind the Early Onset of Breast Cancer. Genes (Basel). 2021; 12(3): 372. doi: 10.3390/genes12030372.

21. *Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R., Huang H., Lee K.Y., Na J., Gao C., Lilyquist J., Yadav S., Boddicker N.J., Samara R., Klebba J., Ambrosone C.B., Anton-Culver H., Auer P., Bandera E.V., Bernstein L., Bertrand K.A., Burnside E.S., Carter B.D., Eliassen H., Gapstur S.M., Gaudet M., Haiman C., Hodge J.M., Hunter D.J., Jacobs E.J., John E.M., Kooper-berg C., Kurian A.W., Le Marchand L., Lindstroem S., Lindstrom T., Ma H., Neuhausen S., Newcomb P.A., O'Brien K.M., Olson J.E., Ong I.M., Pal T., Palmer J.R., Patel A.V., Reid S., Rosenberg .L., Sandler D.P., Scott C., Tamimi R., Taylor J.A., Trentham-Dietz A., Vachon C.M., Weinberg C., Yao S., Ziogas A., Weitzel J.N., Goldgar D.E., Domchek S.M., Nathanson K.L., Kraft P., Polley E.C., Couch F.J.* A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N Engl J Med. 2021; 384(5): 440–51. doi: 10.1056/NEJMoa2005936.

22. *Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., Allen J., González-Neira A., Luccarini C., Wahlström C., Pooley K.A., Parsons M.T., Fortuno C., et al.* Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021; 384. 428–39. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.

23. *Joerger A.C., Stiewe T., Soussi T.* TP53: the unluckiest of genes? Cell Death Differ. 2025; 32(2): 219–24. doi: 10.1038/s41418-024-01391-6.

24. *Yoshida R.* Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021; 28(6): 1167–80. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2.

25. *Ina K., Miyazaki M., Nishio T., Kato Y., Kayukawa S., Kataoka T., Endo K., Fukuoka T.* Metachronous Breast and Lung Cancers in a Middle-Aged Woman with Peutz-Jeghers Syndrome. J Cancer Res Updat. 2024; 13: 79–84. doi: 10.30683/1929-2279.2024.13.11.

26. *Corso G., Marino E., Zanzottera C., Oliveira C., Bernard L., Macis D., Figueiredo J., Pereira J., Carneiro P., Massari G., Barberis M., De Scalzi A.M., Taormina S.V., Sajjadi E., Sangalli C., Gandini S., D'Ecclesiis O., Trovato C.M., Rotili A., Pesapane F., Nicosia L., La Vecchia C., Galimberti V., Guerini-Rocco E., Bonanni B., Veronesi P.* CDH1 Genotype Exploration in Women With Hereditary Lobular Breast Cancer Phenotype. JAMA Netw Open. 2024; 7(4): e247862. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.7862.

27. *Павлова Н.В., Демин С.С., Чурносов М.И., Пономаренко И.В.* Современный взгляд на роль генетических факторов в этиопатогенезе рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2024; 11(2): 50–62. [*Pavlova N.V., Dyomin S.S., Churnosov M.I., Ponomarenko I.V.* A modern view of the role of genetic factors in the etiopathogenesis of breast cancer. Advances in Molecular Oncology 2024; 11(2): 50–62. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2024-11-2-50-62. EDN OWOUAH.

28. *Yang X., Leslie G., Doroszuk A. et. al.* Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. J Clin Oncol. 2020; 38(7): 674–85. doi: 10.1200/JCO.19.01907.

29. *Vaz-Luis I., Partridge A.H.* Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(4): 249–61. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.207.

30. *Mørch L.S., Skovlund C.W., Hannaford P.C., Iversen L., Fielding S., Lidegaard Ø.* Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017; 377(23): 2228–39. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.

31. *Conz L., Mota B.S., Bahamondes L., Teixeira Dória M., Françoise Mauricette Derchain S., Rieira R., Sarian L.O.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99(8): 970–82. doi: 10.1111/aogs.13817.

32. *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.* Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019; 394(10204): 1159–68. doi: 10.1016/S0140-6736-(19)31709-X.

33. *Бондаренко К.Р., Юреневa С.В., Балан В.Е., Мычка В.Б., Тишова Ю.А., Колядина И.В., Анисимкова А.А.* Индивидуализация гормональной терапии: междисциплинарный подход. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5(4): 61–70. [*Bondarenko K.R., Yureneva S.V., Balan V.E., Mychka V.B., Tishova Yu.A., Kolyadina I.V., Anisimkova A.A.* Personalization of hormone therapy: interdisciplinary approach. Clinical Review for General Practice. 2024; 5(4): 61–70. (in Russian)]. doi: 10.47407/kr2024.5.4.00420. EDN: GGTYHT.

34. *Nabila S., Choi J.Y., Abe S.K., Islam M.R., Rahman M.S., Saito E., Shin A., Merritt M.A., Katagiri R., Shu X.O., Sawada N., Tamakoshi A., Sakata R., Hozawa A., Kim J., Nagata C., Park S.K., Kweon S.S., Cai H., Tsugane S., Kimura T., Kanemura S., Sugawara Y., Wada K., Shin M.H., Ahsan H., Boffetta P., Chia K.S., Matsuo K., Qiao Y.L., Rothman N., Zheng W., Inoue M., Kang D.* Differential patterns of reproductive and lifestyle risk factors for breast cancer according to birth cohorts among women in China, Japan and Korea. Breast Cancer Res. 2024; 26(1): 15. doi: 10.1186/s13058-024-01766-0.

35. *Dall G.V., Hawthorne S., Seyed-Razavi Y., Vieusseux J., Wu W., Gustafsson J.A., Byrne D., Murphy L., Risbridger G.P., Britt K.L.* Estrogen receptor subtypes dictate the proliferative nature of the mammary gland. J Endocrinol. 2018; 237(3): 323–36. doi: 10.1530/JOE-17-0582.

36. *Obeagu E.I., Obeagu G.U.* Breastfeeding's protective role in alleviating breast cancer burden: a comprehensive review. Ann Med Surg (Lond). 2024; 86(5): 2805–11. doi: 10.1097/MS9.0000000000001914.

37. *Svanøe A.A., Humlevik R.O.C., Knutsvik G., Sæle A.K.M., Askeland C., Ingebriktsen L.M., Hugaas U., Kvamme A.B., Tegnander A.F., Krüger K., Davidsen B., Hoivik E.A., Aas T., Stefansson I.M., Akslen L.A., Wik E.* Age-related phenotypes in breast cancer: A population-based study. Int J Cancer. 2024; 154(11): 2014–24. doi: 10.1002/ijc.34863.

38. *Billena C., Wilgucki M., Flynn J., Modlin L., Tadros A., Razavi P., Braunstein L.Z., Gillespie E., Cahlon O., McCormick B., Zhang Z., Morrow M., Powell S., Khan A.J.* 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤35 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021; 109(4): 1007–18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.10.022.

39. *Cathcart-Rake E.J., Ruddy K.J., Bleyer A., Johnson R.H.* Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. JCO Oncol Pract. 2021; 17(6): 305–13. doi: 10.1200/OP.20.00793.

40. *Cho B., Han Y., Lian M., Colditz G.A., Weber J.D., Ma C., Liu Y.* Evaluation of Racial/Ethnic Differences in Treatment and Mortality Among Women With Triple-Negative Breast Cancer. JAMA Oncol. 2021; 7(7): 1016–23. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1254.

41. *Kundaktepe B.P., Durmus S., Papila C., Velidedeoglu M., Gelisgen R., Uzun H.* The Effect of Menstrual Cycle Phase on the Prognostic Factors in Patients with Premenopausal Breast Tumors. Chirurgia (Bucur). 2021; 116(2): 209–13. doi: 10.21614/chirurgia.116.2.209.

42. *Li Y., Lu S., Zhang Y., Wang S., Liu H.* Loco-regional recurrence trend and prognosis in young women with breast cancer according to molecular subtypes: analysis of 1099 cases. World J Surg Oncol. 2021; 19(1): 113. doi: 10.1186/s12957-021-02214-5.

43. *Quan M.L., Paszat L.F., Fernandes K.A., Sutradhar R., McCready D.R., Rakovitch E., Warner E., Wright F.C., Hodgson N., Brackstone M., Baxter N.N.* The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer. J Surg Oncol. 2017; 115(2): 122–30. doi: 10.1002/jso.24489.

44. *Aalders K.C., Postma E.L., Strobbe L.J., van der Heiden-van der Loo M, Sonke G.S., Boersma L.J., van Diest P.J., Siesling S., van Dalen T.* Contemporary Locoregional Recurrence Rates in Young Patients With Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(18): 2107–14. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3536.

45. *Nguyen D.V., Kim S.W., Oh Y.T., Noh O.K., Jung Y., Chun M., Yoon D.S.* Local Recurrence in Young Women with Breast Cancer: Breast Conserving Therapy vs. Mastectomy Alone. Cancers (Basel). 2021; 13(9): 2150. doi: 10.3390/cancers13092150.

46. *Zhang W., Wu S., Liu J., Zhang X., Ma X., Yang C., Cao M., Zhang S., Liu Y.* Metastasis patterns and prognosis in young breast cancer patients: A SEER database analysis. Front Oncol. 2022; 12: 872862. doi: 10.3389/fonc.2022.872862.

47. *Schaffar R., Benhamou S., Chappuis P.O., Rapiti E.* Risk of first recurrence after treatment in a population-based cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2024; 206(3): 615–23. doi: 10.1007/s10549-024-07338-2.

48. *Heywang-Köbrunner S.H., Jänsch A., Hacker A., Weinand S., Vogelmann T.* Tomosynthesis with synthesised two-dimensional mammography yields higher cancer detection compared to digital mammography alone, also in dense breasts and in younger women: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2022; 152: 110324. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110324.

49. *Stibbards-Lyle M., Malinovska J., Badawy S., Schedin P., Rinker K.D.* Status of breast cancer detection in young women and potential of liquid biopsy. Front Oncol. 2024; 14: 1398196. doi: 10.3389/fonc.2024.1398196.

50. *Янус Г.А., Лайдус Т.А., Мартьянов 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.S., 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.

51. *Giannakeas V., Lim D.W., Narod S.A.* Bilateral Mastectomy and Breast Cancer Mortality. JAMA Oncol. 2024; 10(9): 1228–36. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.2212.

52. *Kong X., Song J., Gao P., Gao R., Zhang .L, Fang Y., Wang Y., Gao J., Wang J.* Revolutionizing the battle against locally advanced breast cancer: A comprehensive insight into neoadjuvant radiotherapy. Med Res Rev. 2024; 44(2): 606–31. doi: 10.1002/med.21998.

53. *Jiang M., Chen W., Hu Y., Chen C., Li H.* Adjuvant ovarian suppression for premenopausal hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021; 100(33): e26949. doi: 10.1097/MD.0000000000026949.

54. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).* Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022; 23(3): 382–92. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00758-0.

55. *Villacampa G., Navarro V., Matikas A., Ribeiro J.M., Schettini F., Tolosa P., Martínez-Sáez O., Sánchez-Bayona R., Ferrero-Cafiero J.M., Salvador F., Papakonstantinou A., Prat A., Oliveira M., Pascual T.* Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024; 10(10): 1331–41. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.3456.

56. *Chow R., Drkulec H., Im J.H.B., Tsai J., Nafees A., Kumar S., Hou T., Fazelzad R., Leighl N.B., Krzyzanowska M., Wong P., Raman S.* The Use of Wearable Devices in Oncology Patients: A Systematic Review. Oncologist. 2024; 29(4): e419–e430. doi: 10.1093/oncolo/oyad305.

57. *Wang S., Yang T., Qiang W., Shen A., Zhao Z., Chen X., Xi C., Liu H., Guo F.* Effectiveness of physical exercise on the cardiovascular system in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complement Ther Clin Pract. 2021; 44: 101426. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101426.

58. *Lopez-Garzon M., Cantarero-Villanueva I., Postigo-Martin P., González-Santos A., Lozano-Lozano M., Galiano-Castillo N.* Can Physical Exercise Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2022; 103(11): 2197–208. doi: 10.1016/j.apmr.2022.02.008.

59. *Блинова К.А., Мишина И.Е., Иванова Г.Е., Березина Е.В.* Применение кардиотренировок в комплексной программе реабилитации пациенток с раком молочной железы: обзор. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(2): 107–19. [*Blinova K.A, Mishina I.E., Ivanova G.E., Berezina E.V.* The Use of Cardio Training in a Comprehensive Rehabilitation Program for Patients with Breast Cancer: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(2): 107–19. (in Russian)]. doi: 10.38025/2078-1962-2025-24-2-107-119. EDN: UBUOEY.

60. *Важенин А.В., Циринг Д.А., Мироненко М.Н., Пономарева И.В., Евстафеева Е.А.* Рак молочной железы: роль психологической помощи в эффективности лечения. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 96–103. [*Vazhenin A.V., Tsiring D.A., Mironchenko M.N., Ponomareva I.V., Evstafeyeva E.A.* Breast cancer: role of psychological support and the effectiveness of treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 96–103. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-96-103. EDN: XNQALW.

Поступила/Received 12.05.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 08.09.2025
Принята к публикации/Accepted 04.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Блинова Ксения Александровна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 4959-7018. Author ID (Scopus): 59415662400. ORCID: 0000-0002-2896-8764.

**Кострыгин Александр Константинович,** кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия) SPIN-код: 3112-0170. Author ID (Scopus): 56152200900. ORCID: 0000-0003-1840-8111.

**Малеева Александра Михайловна**, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 7599-6115. ORCID: 0009-0006-4218-5236.

**Алексеев Валентин Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 8577-2035. ORCID: 0000-0002-2022-4779.

**Фролова Дарья Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия) SPIN-код: 6668-6245. ORCID: 0000-0002-1912-4607.

**Золкина Мария Андреевна**, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач, ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (г. Иваново, Россия). ORCID: 0009-0006-8271-0488.

**Блинова Анастасия Алексеевна**, студентка, ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иваново, Россия). SPIN-код: 3280-4579. ORCID: 0009-0003-1993-5148.

**Копышева Елена Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7245-1066. ORCID: 0009-0003-9067-1317.
**Гудухин Антон Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий ресурсным образовательным центром высоких медицинских технологий «Центр медицинских аккредитаций» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3786-6352. Author ID (Scopus): 58174511000. ORCID: 0000-0002-6169-2421.
**Мишина Ирина Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры последипломного медицинского образования, первый заместитель директора Медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2549-1182. Researcher ID (WOS): F-3262-2019. Author ID (Scopus): 36958772100. ORCID: 0000-0002-7659-8008.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Блинова Ксения Александровна:** формулирование идеи, исследовательских целей и задач, подготовка и написание рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Костырыгин Александр Константинович:** аналитическое редактирование и критический пересмотр текста, утверждение рукописи для публикации.
**Малеева Александра Михайловна:** извлечение и систематизация необходимой информации из включенных публикаций, обеспечение материалов для исследования.
**Алексеев Валентин Валерьевич:** визуализация/представление данных.
**Фролова Дарья Евгеньевна**: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Золкина Мария Андреевна:** проведение систематического поиска в электронных базах данных, отбор публикаций по теме статьи.
**Блинова Анастасия Алексеевна:** извлечение и систематизация необходимой информации из включенных публикаций, обеспечение материалов для исследования.
**Копышева Елена Николаевна:** проведение систематического поиска в электронных базах данных, отбор публикаций по теме статьи, последующий обзор полных текстов на соответствие критериям.
**Гудухин Антон Александрович:** проведение систематического поиска в электронных базах данных, отбор публикаций по теме статьи.
**Мишина Ирина Евгеньевна:** разработка концепции и целей статьи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*
***Конфликт интересов***
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Ksenia A. Blinova,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Center (Ivanovo, Russia). Author ID (Scopus): 59415662400. ORCID: 0000-0002-2896-8764.
**Aleksandr K. Kostrygin,** MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Ivanovo Regional Oncology Center (Ivanovo, Russia). Author ID (Scopus): 56152200900. ORCID: 0000-0003-1840-8111.
**Aleksandra M. Maleeva,** MD, Assistant Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Center (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0006-4218-5236.
**Valentin V. Alekseev,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Ivanovo Regional Oncology Center (Ivanovo, Russia). ORCID: 0000-0002-2022-4779.
**Darya E. Frolova,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Center (Ivanovo, Russia). ORCID: 0000-0002-1912-4607.
**Maria A. Zolkina,** MD, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; Physician, Ivanovo Regional Oncology Center (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0006-8271-0488.
**Anastasia A. Blinova,** student, Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia). ORCID: 0009-0003-1993-5148.
**Elena N. Kopysheva,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Medical Institute, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-9067-1317.
**Anton A. Gudukhin,** MD, PhD, Associate Professor, Head of the High Medical Technologies Resource Educational Center «Medical

Accreditation Center» of the Medical Institute, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 58174511000. ORCID: 0000-0002-6169-2421.
**Irina E. Mishina,** MD, Professor, Professor, Department of Postgraduate Medical Education, First Deputy Director, Medical Institute, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS) F-3262-2019. Author ID (Scopus): 36958772100. ORCID: 0000-0002-7659-8008.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Ksenia A. Blinova:** formulation of an idea, formulation of research goals and objectives, preparation and creation of a manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Aleksandr K. Kostrygin:** analytical editing and critical revision of the text, approval of the manuscript for publication.
**Aleksandra M. Maleeva:** extraction and systematization of key information from included publications, provision of materials for research.
**Valentin V. Alekseev:** visualization/presentation of data.
**Darya E. Frolova:** critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.
**Maria A. Zolkina:** conducting a systematic search in electronic databases, selecting publications on the topic of the article.
**Anastasia A. Blinova:** extraction and systematization of key information from included publications, provision of materials for research.
**Elena N. Kopysheva:** conducting a systematic search in electronic databases, selecting publications on the topic of the article, and then reviewing the full texts for compliance with the criteria.
**Anton A. Gudukhin:** conducting systematic search in electronic databases, selecting publications on the topic of the article.
**Irina E. Mishina:** development of the concept and objectives of the article, study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***
*This study required no funding.*
***Conflict of interests***
*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-123-134
УДК: 616.24-006.6-07:577.112

CC BY 4.0

Для цитирования: *Алентов И.И., Сергеева Н.С., Шуманская Д.В., Кармакова Т.А., Пикин О.В., Маршутина Н.В., Каприн А.Д.* HE4 – потенциальный опухолеассоциированный маркер при раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-123-134
For citation: *Alentov I.I., Sergeeva N.S., Shumanskaya D.V., Karmakova T.A., Pikin O.V., Marshutina N.V., Kaprin A.D.* HE4 as a potential tumor-associated marker in lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-123-134

# HE4 – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ МАРКЕР ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

**И.И. Алентов[1], Н.С. Сергеева[1], Д.В. Шуманская[1], Т.А. Кармакова[1], О.В. Пикин[1], Н.В. Маршутина[1], А.Д. Каприн[1,2,3]**

[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4
[3]АОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Аннотация**

**Цель исследования –** систематизировать и представить современные данные, касающиеся использования в сравнении с другими серологическими маркерами белка эпидидимиса человека 4 (HE4) в качестве опухолеассоциированного маркера для уточняющей диагностики рака легкого (РЛ), прогноза эффективности лечения и мониторинга данной категории пациентов. **Материал и методы.** Выполнен поиск и анализ доступных отечественных и англоязычных источников по базам данных РИНЦ и PubMed по ключевым словам «lung cancer (рак легкого)» и «HE4». В обзор включено 70 работ, опубликованных в период с 2006 по 2024 г. **Результаты.** HE4 принимает участие в канцерогенезе и прогрессировании ряда гинекологических опухолей, однако его роль в развитии РЛ остается малоизученной, несмотря на его выраженную экспрессию в опухолевой ткани. Современные исследования демонстрируют, что HE4 по своим диагностическим характеристикам сравним или несколько превосходит другие маркеры, применяемые в диагностике РЛ (CYFRA21-1, РЭА, NSE, ProGRP и др.). В ряде работ отмечено, что сывороточный уровень HE4 может служить предиктором ответа на химиотерапию, продолжительности безрецидивного интервала при РЛ. Отдельные исследования свидетельствуют о целесообразности применения HE4 как маркера мониторинга больных РЛ для раннего выявления рецидива. Вместе с тем, показатели диагностической и прогностической значимости HE4 значительно варьируют в разных работах, что обусловлено разнородностью включенных групп обследуемых, различиями в используемых референсных значениях и методах оценки уровней этого маркера. Это не позволяет принять единый диагностический алгоритм использования HE4. **Заключение.** Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности и целесообразности применения HE4 в качестве опухолеассоциированного маркера при РЛ. Однако целый ряд аспектов, важных для практического применения HE4 как опухолевого маркера, остаются неясными. Таким образом, внедрение этого маркера в клиническую практику требует проведения дальнейших систематизированных и углубленных исследований.

**Ключевые слова: рак легкого, опухолеассоциированные маркеры, HE4.**

**Алентов Игорь Игоревич,** igoralentov@yandex.ru

# HE4 AS A POTENTIAL TUMOR-ASSOCIATED MARKER IN LUNG CANCER

**I.I. Alentov[1], N.S. Sergeeva[1], D.V. Shumanskaya[1], T.A. Karmakova[1], O.V. Pikin[1], N.V. Marshutina[1], A.D. Kaprin[1,2,3]**

[1]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia
[2]National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia
[3]Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklouho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

**Abstract**

**The aim of the study** was to systematize current data on the use of human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor-associated marker for lung cancer (LC) diagnosis, prognosis of treatment response, and monitoring of this category of patients. **Material and Methods.** A search and analysis of available Russian and English-language sources was performed in the RSCI and PubMed databases using keywords "lung cancer" and "HE4". The review includes 44 papers published between 2006 and 2024. **Results**. HE4 is involved in gynecological cancer progression, but its role in the development of LC remains poorly studied despite its high expression in tumor tissue. Modern studies demonstrate that diagnostic characteristics of serum HE4 are comparable to or slightly superior to other markers used in the diagnosis of LC (CYFRA21-1, CEA, NSE, ProGRP, etc.). Several studies report that the HE4 serum level can serve as a predictor of response to chemotherapy and the duration of the relapse-free interval in LC. Some studies indicate the feasibility of HE4 as a marker for monitoring patients for early detection of lung cancer relapse. The indicators of the diagnostic and prognostic significance of serum HE4 vary significantly in different studies due to the heterogeneity of the included groups, differences in the reference values and methods for assessing the HE4 levels. This does not allow us to adopt a unified diagnostic algorithm for using HE4. **Conclusion.** The accumulated data indicate the feasibility of using HE4 as a tumor-associated marker in LC. However, some aspects that are important for the practical application of HE4 remain unclear. Thus, the introduction of this marker into clinical practice requires further systematic and in-depth studies.

**Key words: lung cancer, tumor-associated markers, HE4.**

## Введение

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в других странах [1, 2]. В 2022 г. в мире зарегистрировано почти 2,5 млн новых случаев РЛ и 1,8 млн смертей от этого заболевания [2]. В целом прогноз РЛ остается неблагоприятным. При локализованных формах 3-летняя выживаемость пациентов составляет 60–85 %, а при наличии отдаленных метастазов, как правило, не превышает 10 % [3]. В связи с этим актуальными остаются вопросы раннего выявления РЛ, определения прогноза, оценки эффективности лечения и мониторинга пациентов в ремиссии с целью раннего выявления прогрессирования этого заболевания. Методами выбора для данных целей являются КТ органов грудной клетки, рентгенографическое исследование, бронхоскопия, а также ПЭТ-КТ, сцинтиграфия костей и МРТ головного мозга при подозрении на наличие отдаленных метастазов [4].

В то же время при опухолях других локализаций (рак яичников (РЯ), поджелудочной железы, шейки матки, желудка) широко используются более доступные и простые методы – оценка в сыворотке крови опухолеассоциированных маркеров (ОМ), которую можно осуществлять с большей (чем лучевые методы) периодичностью и использовать результаты для назначения внеочередного инструментального обследования, а также для коррекции тактики противоопухолевой терапии.

К опухолеассоциированным маркерам, которые могут повышаться при РЛ, относятся: раковый эмбриональный антиген (РЭА), фрагмент цитокератина 19 (CYFRA21-1), антиген плоскоклеточной карциномы (SCC), нейрон-специфическая енолаза (NSE), прогастрин-рилизинг пептид (proGRP) и ряд других соединений [5–8]. Тем не менее все они не получили широкого распространения в клинико-лабораторной практике. Одним из перспективных маркеров для РЛ является HE4, традиционно использующийся для мониторинга больных РЯ.

HE4 (human epididymis protein 4) представляет собой секреторный белок, принадлежащий семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), или WFDC-белков. Первоначально этот протеин был идентифицирован в эпителии эпидидимиса человека. Помимо эпидидимиса,

экспрессия HE4 выявлена в эпителии мужского и женского репродуктивного тракта, респираторных путей, пищеварительной системы, почек и других тканях [9, 10].

HE4 получил широкое распространение в онкогинекологии в качестве дополнительного к CA125 маркера для уточняющей диагностики и мониторинга РЯ [9, 11]. Высокая экспрессия HE4 выявляется в образцах серозной аденокарциномы яичников; более низкая и непостоянная экспрессия – при эндометриоидном и светлоклеточном раке яичников. HE4 обнаруживается при раке эндометрия, преимущественно при эндометриоидном его подтипе [12–14]. Помимо этого, экспрессия HE4 также выявлена в гистологических образцах рака молочной железы, слюнных желез, различных опухолей желудочно-кишечного тракта (рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярный рак) [13]. Увеличение сывороточных уровней HE4 может наблюдаться при РЛ, раке поджелудочной железы, переходноклеточной карциноме и др. [15, 16], а также при неопухолевых патологических состояниях (фиброз легких, снижение функции почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рассеянный склероз и ряд других заболеваний) [17–19]. Современные исследования демонстрируют, что HE4 представляет собой перспективный маркер РЛ, демонстрирующий достаточно высокую чувствительность и специфичность, а также коррелирующий со стадией заболевания и эффективностью лечения [6, 8, 16, 20, 21].

В настоящем обзоре суммированы результаты актуальных работ, посвященных применению этого маркера в качестве инструмента для уточняющей диагностики и мониторинга больных РЛ, и представлены сведения, касающиеся возможной роли HE4 в патогенезе этого новообразования.

### Функции HE4 и его биологическая роль в канцерогенезе

HE4 представляет собой небольшой белок – с молекулярной массой 20–25 кДа и состоит из двух WAP-доменов, каждый из которых включает в себя около 50 аминокислот и имеет в своей основе белковый кор, стабилизированный четырьмя дисульфидными связями по восьми цистеиновым остаткам [22]. Ген HE4, *WFDC2*, находится на 20 хромосоме, в локусе 20q13.12, где также локализованы гены других представителей семейства WFDC – элафина, SLPI, WFDC9 [10, 22]. Белки этого семейства являются ингибиторами протеаз и участвуют в различных биологических процессах, включая иммунные реакции против вирусов и бактерий и противовоспалительные реакции [23].

Биологическая роль HE4 изучена недостаточно. Подобно другим представителям WAP-белков, HE4 способен подавлять активность протеаз, в частности трипсина, эластазы и матриксных металлопротеиназ. В эпидидимисе HE4 вовлечен в процесс созревания спермы; кроме того, предполагается, что он способен играть роль в регуляции процессов формирования внеклеточного матрикса, миграции клеток и клеточной инвазии [24–26]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что HE4 может служить важным фактором, участвующим в процессах иммуномодуляции [27].

Сравнительные исследования геномной гибридизации показали, что локус 20q13.12, где расположен ген *WFDC2*, амплифицируется при колоректальном раке, раке желудка, гепатоцеллюлярной карциноме и лимфоме Ходжкина. Эти результаты привели к предположению, что продукты генов, расположенных в данной области, могут участвовать в канцерогенезе и прогрессировании опухолей, однако их роль в этих процессах исследована недостаточно [28–31]. Отмечено, что сверхэкспрессия HE4 при раке яичников ускоряет процессы клеточной пролиферации, инвазии, метастазирования и способствует опухолевому росту [32, 33]. Ингибирование активности HE4 в экспериментах *in vitro* приводило к значительному подавлению пролиферации клеток рака яичников в результате уменьшения активности сигнального пути JAK/STAT3; кроме того, снижение экспрессии этого белка способствовало апоптозу опухолевых клеток за счет усиления активности каспазы-3 [34].

Экспериментальные работы продемонстрировали, что добавление HE4 к опухолевым клеточным линиям приводит к значительному повышению жизнеспособности и пролиферативной активности клеток [35]. HE4 способствовал увеличению синтеза ДНК, участвовал в модуляции уровней мРНК, белка клеточного цикла PCNA и ингибитора клеточного цикла p21. Предполагается, что HE4, выделяющийся опухолевыми клетками в межклеточное пространство, способен действовать как паракринный/эндокринный агент, связываясь с рецепторами или рецептороподобными белками и опосредуя проведение сигналов, стимулируюищх пролиферацию, и таким образом участвовать в процессах опухолевого роста и/или метастазирования [35].

В недавней работе показано, что экспрессия HE4 регулируется NF-κB, одним из ключевых сигнальных путей, участвующих в развитии злокачественных новообразований. Активация этого сигнального пути при воздействии различных стимулов значительно повышает секрецию HE4, в то время как его подавление приводит к снижению уровней этого белка [36]. Триггерами активации NF-κB могут служить вирусные и бактериальные агенты, цитокины, химиопрепараты, ионизирующее излучение, гипоксия, повреждение ДНК и другие факторы [36, 37].

Роль HE4 в развитии РЛ не изучена, и точные биологические механизмы сверхэкспрессии это-

го протеина в ткани опухолей легкого остаются неизвестными. Одной из возможных причин его повышения у данных пациентов может служить курение. Показано, что у курящих лиц сывороточные концентрации HE4 выше, чем у некурящих, а уровень его экспрессии коррелирует с выраженностью хронического воспалительного процесса в легких, который развивается при употреблении табака [15, 38]. В экспериментах *in vitro* показано, что сигаретный дым приводит к увеличению экспрессии и секреции HE4 в эпителиальных клетках бронхов, что частично опосредовано окислительным стрессом. В свою очередь, HE4 способствует дифференцировке миофибробластов и фибробластической пролиферации, участвуя, таким образом, в структурных изменениях бронхов. Эти результаты указывают на фундаментальную роль HE4 в воспалении и ремоделировании дыхательных путей [38].

**HE4 в уточняющей диагностике рака легкого**

Впервые исследование HE4 при РЛ было осуществлено в 2011 г. S. Yamashita et al. [39], которые выявили статистически значимые различия сывороточных уровней этого маркера между больными РЛ и условно здоровыми лицами ($p<0,0001$). HE4 также служил фактором неблагоприятного прогноза в отношении общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Значения диагностической чувствительности и специфичности сывороточного уровня HE4 в отношении РЛ в работах разных авторов варьируют в достаточно широком диапазоне. В пилотном исследовании S. Yamashita et al. [39] чувствительность данного маркера составила 41,6 %. Сходное значение (43,8 %) получено Q. Zeng et al. [40] на когорте пациентов с РЛ различных гистологических типов, что оказалось выше, чем у РЭА, NSE, proGRP и CYFRA21-1. По данным Y. Wang et al. [41], чувствительность HE4 в диагностике РЛ была равна 66,7 %, что превышало таковую у CYFRA21-1 (58,9 %) и РЭА (61,1 %) и было сравнимо с чувствительностью NSE (64,4 %). Специфичность HE4 относительно здоровых лиц в этой работе составила 96,7 % при использовании в качестве референсного значения величины 76,885 пмоль/л. В то же время статистически достоверные различия в уровнях HE4 между группами больных РЛ и пневмонией отсутствовали ($p=0,844$) [41]. E.T. Korkmaz et al. [42], анализируя уровни HE4 у больных РЛ, установили, что чувствительность и специфичность маркера составили 70 и 57 %, соответственно, однако значимых различий в уровнях HE4 между больными РЛ и доброкачественными заболеваниями легких в этой работе также не выявлено ($p=0,24$). S.I. Choi et al. [43] продемонстрировали, что при использовании в качестве дискриминационного уровня (ДУ) HE4 величины 74,4 пмоль/л его чувствительность и специфичность относительно здоровых доноров составила 63,3 и 90,8 % (AUC=0,84). При использовании в качестве порогового значения HE4 70,0 пмоль/л чувствительность относительно доброкачественных заболеваний легких была сходной – 66,0 %, в то время как специфичность оказалась ниже – 68,4 % (AUC=0,71) [43]. B. Nagy et al. [44] оценили уровни 6 маркеров (HE4, CA125, РЭА, CYFRA21-1, NSE, TPA) у больных РЛ разных гистологических типов. В целом HE4 обладал высокой специфичностью – 94,9 % при чувствительности 64,3 %, однако он не имел преимуществ перед РЭА, TPA и CYFRA21-1. При этом РЭА имел наивысшую AUC для пациентов с немелкоклеточным РЛ (НМРЛ), а NSE – в группе больных мелкоклеточным РЛ (МРЛ) [44]. В другом крупном исследовании наиболее информативным маркером для НМРЛ оказался CYFRA21-1, а для МРЛ – NSE [45]. В то же время, по данным J. Li et al. [46], HE4 имел наивысшую чувствительность в сравнении с NSE, CYFRA21-1, SCC и proGRP.

По результатам метаанализа 7 исследований «случай-контроль» пулированная чувствительность HE4 составила 72 %, специфичность – 85 %, AUC – 0,8557, что свидетельствует о достаточно высокой его значимости как маркера для дифференциальной диагностики РЛ [26]. Схожие данные были получены и в другом метаанализе на основе 21 работы: чувствительность HE4 была равна 73 %, специфичность – 86 % [47]. L. Yan и Z.D. Hu в метаанализе [48] приводят несколько меньшее значение чувствительности – 65 % – при специфичности 88 % и AUC 0,86. M.E. Zare et al. [49] на основе метанализа 70 работ делают заключение, что HE4 является оптимальным маркером для ранней диагностики НМРЛ.

Представленные данные свидетельствуют о том, что чувствительность HE4 при РЛ ниже, чем при раке яичников (73–96 %), но выше или сравнима с чувствительностью при раке эндометрия (46–79 %) [15]. Это согласуется с результатами систематического обзора M.L. Sun et al. [16], согласно которому площадь под кривой HE4 при раке яичников составляет 0,91–0,96, при РЛ – 0,86 и при раке эндометрия – 0,75–0,88.

Суммируя результаты сравнительных исследований, стоит отметить, что по своим диагностическим параметрам HE4 сравним или несколько превосходит такие маркеры, как CYFRA21-1, РЭА, NSE, ProGRP и др. (табл. 1). В одних работах отмечена высокая диагностическая специфичность этого маркера [43, 44], в то время как другие авторы отмечают повышение HE4 при различных неопухолевых заболеваниях легких [41, 42]. В разных публикациях значения чувствительности HE4 также варьируют от 40 до 70 % (табл. 1). Значительный разброс в показателях диагностической значимости HE4 между работами может быть обусловлен

Таблица 1/Table 1

**Сравнительные характеристики HE4 и других маркеров в диагностике РЛ, по данным разных авторов**

**Comparative characteristics of HE4 and other markers in the diagnosis of LC according to data from different authors**

| Источник/Source | Параметр/ Parameter | HE4 | Cyfra21-1 | ProGRP | NSE | SCC | CEA | CA125 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nagy B. et al., 2014 [44] | Ч/Sn | 64,3 % | 63,3 % | – | – | – | 72,4 % | 54,1 % |
| | Сп/Sp | 95,9 % | 97,9 % | – | – | – | 90,8 % | 100,0 % |
| | AUC | 0,848 | 0,858 | – | – | – | 0,886 | 0,9 |
| Tang Q.F. et al., 2015 [50] | Ч/Sn | – | – | – | – | – | – | – |
| | Сп/Sp | – | – | – | – | – | – | – |
| | AUC | 0,897 | 0,746 | – | 0,818 | – | 0,87 | – |
| Wojcik E. et al., 2016 [51] | Ч/Sn | – | – | – | – | – | – | – |
| | Сп/Sp | – | – | – | – | – | – | – |
| | AUC | 0,884 | 0,739 | 0,923 | 0,826 | | 0,704 | 0,796 |
| Zeng Q. et al., 2016 [40] | Ч/Sn | 43,8 % | 17,9 % | 23,2 % | 17,0 % | – | 15,2 % | – |
| | Сп/Sp | 95 % | 95 % | 95 % | 95 % | – | 95 % | – |
| | AUC | 0,821 | 0,699 | 0,504 | 0,66 | – | 0,598 | – |
| Yoon H.I. et al., 2016 [52] | Ч/Sn | 51,43 % | – | – | – | – | 33,21 % | – |
| | Сп/Sp | 94 % | – | – | – | – | 94 % | – |
| | AUC | 0,821 | – | – | – | – | 0,753 | – |
| Huang W. et al., 2017 [53] | Ч/Sn | 62,2 % | 37,8 % | – | – | – | 83,1 % | – |
| | Сп/Sp | 82 % | 95,1 % | – | – | – | 59,1 % | – |
| | AUC | 0,761 | 0,686 | – | – | – | 0,812 | – |
| Wang Y. et al., 2019 [41] | Ч/Sn | 66,7 % | 58,9 % | – | 64,4 % | – | 61,1 % | – |
| | Сп/Sp | 96,7 % | 86,7 % | – | 86,7 % | – | 80,0 % | – |
| | AUC | 0,867 | 0,787 | – | 0,747 | – | 0,752 | – |
| Korkmaz E.T. et al., 2018 [42] | Ч/Sn | 70 % | 72 % | 18 % | 73 % | 43 % | – | – |
| | Сп/Sp | 57 % | 83 % | 93 % | 50 % | 77 % | – | – |
| | AUC | 0,606 | 0,865 | | 0,715 | 0,661 | – | – |
| Guo L. et al., 2021 [54] | Ч/Sn | – | – | – | – | – | – | – |
| | Сп/Sp | – | – | – | – | – | – | – |
| | AUC | 0,862 | 0,778 | – | – | 0,647 | 0,559 | – |
| Zhang T. et al., 2024 [55] | Ч/Sn | 67,5 % | 57,5 % | 16,3 % | 55,0 % | 47,5 % | 62,5 % | – |
| | Сп/Sp | 82,5 % | 85,0 % | 95,0 % | 85,0 % | 77,5 % | 80,0 % | – |
| | AUC | 0,794 | 0,774 | 0,495 | 0,714 | 0,621 | 0,693 | – |
| Wu L. et al., 2024 [56] | Ч/Sn | 89,6 % | 60,9 % | 73,9 % | 33,9 % | 47,0 % | 76,5 % | – |
| | Сп/Sp | 98,0 % | 84,0 % | 78,0 % | 92,0 % | 76,0 % | 92,0 % | – |
| | AUC | 0,921 | 0,770 | 0,803 | 0,510 | 0,568 | 0,886 | – |

Примечания: Ч – чувствительность; Сп – специфичность; AUC – площадь под кривой; таблица составлена авторами.

Notes: Sn – sensitivity; Sp – specificity; AUC – area under the curve; created by the authors.

рядом факторов. Во-первых, группы пациентов, включенные в исследования, зачастую невелики и разнородны по стадиям опухолевого процесса, гистологическим типам РЛ, возрасту, полу, этнической принадлежности и другим факторам. Во-вторых, пороговые значения HE4, устанавливаемые разными группами авторов, в значительной степени варьируют (табл. 2). Наконец, рассмотренные работы различаются и по применяемым для определения HE4 тест-системам. Все эти факторы не позволяют сделать однозначного заключения о применимости HE4 в качестве диагностического маркера РЛ.

По данным исследований *in vitro*, клеточные линии аденокарцином легкого отличаются более высоким уровнем экспрессии HE4 в сравнении с клетками культур мелкоклеточного, плоскоклеточного и крупноклеточного РЛ [13, 64]. В клинических исследованиях HE4 имеет достаточно высокую диагностическую значимость вне зависимости от гистологического типа РЛ. Так, согласно K. Iwahori et al. [58], его чувствительность составила 88,9 % при МРЛ и 90,0 % при НМРЛ. T. Zhang et al. [55] не обнаружили достоверных различий между двумя этими типами РЛ (p=0,522). В другой работе было показано, что AUC для HE4 при дифференциальной диагностике НМРЛ составила 0,761, что было сходным с РЭА, чувствительность была равна 80,0 %, а специфичность – 62,0 %. В качестве ДУ авторы использовали величину 75,0 пмоль/л [53]. В исследовании E. Wojcik et al. [51], выполненном на когорте пациентов с МРЛ, AUC HE4 (0,884) несколько уступала proGRP (0,923) и превосходила NSE, CA125, CYFRA21-1 и РЭА (0,826, 0,796, 0,739 и 0,704, соответственно) [51]. Q.F. Tang et al. [50] отметили, что HE4 при аденокарциноме легкого оказался значительно выше, чем при плоскоклеточном раке (357,0 ± 220,4 и 125,15 ± 89,1 пмоль/л соответственно; p<0,05), в то время как у условно здоровых лиц его уровни составили 29,7 ± 5,4 пмоль/л. По данным L. Wu et al. [56], HE4 имел наилучшую диагностическую значимость для аденокарциномы и плоскоклеточного РЛ, в то время как proGRP оказался лучшим маркером при МРЛ. В других исследованиях, напротив, не было выявлено достоверных различий в концентрациях маркера

Таблица 2/Table 2

**Характеристика исследований, посвященных применению HE4 в диагностике рака легкого**

**Characteristics of studies devoted to the use of HE4 in the diagnosis of lung cancer**

| Источник/Source | Страна/Country | Метод/Method | ДУ HE4/ Cut-off for HE4 |
|---|---|---|---|
| Yamashita S. et al., 2011 [39] | Япония/Japan | ИФА, собственная тест-система/ ELISA, own assay | 32,2 пмоль/л/pmol/l |
| Yamashita S. et al., 2012 [57] | Япония/Japan | ИФА/ELISA, Fujirebio Diagnostics | 50,3 пмоль/л/pmol/l |
| Iwahori K. et al., 2012 [58] | Япония/Japan | ИФА, собственная тест-система/ ELISA, own assay | 6,56 нг/мл/ng/ml |
| Jiang Y. et al., 2014 [59] | Китай/China | ИФА/ELISA, Miltenyi | 7,26 нг/мл/ng/ml |
| Nagy B. et al., 2014 [44] | Венгрия/Hungary | ХЛИА/CLIA, Abbott | 97,6 пмоль/л/pmol/l |
| Lamy P.J. et al., 2015 [60] | Франция/France | ИФА/ELISA, Fujirebio Diagnostics | 53 пмоль/л/pmol/l |
| Zeng Q. et al., 2016 [40] | Китай/China | ХЛИА/CLIA, Roche | 66,8 пмоль/л/pmol/l |
| Lan W.G. et al., 2016 [61] | Китай/China | ИФА/ELISA, Miltenyi | 20,5 нг/мл/ng/ml |
| Li B.T. et al., 2016 [8] | США/USA | ИФА/ELISA, Fujirebio Diagnostics | 83 пмоль/л/pmol/l |
| Korkmaz E.T. et al., 2018 [42] | Турция/Türkiye | ХЛИА/CLIA, Abbott | 70 пмоль/л/pmol/l |
| Mo D., He F., 2018 [62] | Китай/China | ХЛИА/CLIA, Roche | 78,84 пмоль/л/pmol/l |
| Du Q. et al., 2018 [7] | Китай/China | ХЛИА/CLIA, Abbott | 63,24 пмоль/л/pmol/l |
| Wang Y. et al., 2019 [41] | Китай/China | ХЛИА/CLIA, Roche | 76,9 пмоль/л/pmol/l |
| Weissensteiner J., Babusikova E., 2019 [63] | Словакия/Slovakia | ХЛИА/CLIA, Roche | 140 пмоль/л/pmol/l |
| de Kock R. et al., 2021 [6] | Нидерланды/Netherlands | ХЛИА/CLIA, Roche | 97,6 пмоль/л/pmol/l |
| Li J. et al., 2023 [46] | Китай/China | ХЛИА/CLIA, Roche | 60,14 пмоль/л/pmol/l |
| Visser E. et al., 2023 [45] | Нидерланды/Netherlands | ХЛИА/CLIA, Roche | 97,6 пмоль/л/pmol/l |
| Zhang T. et al., 2024 [55] | Китай/China | ХЛИА/CLIA, Roche | 85,2 пмоль/л/pmol/l |

Примечания: ИФА – иммуноферментный анализ; ХЛИА – хемилюминесцентный иммуноанализ; таблица составлена авторами.

Notes: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; CLIA – chemiluminescent immunoassay; created by the authors.

между пациентами с различными гистологическими подтипами РЛ [42, 44]. Результаты метаанализа Y.P. He et al. [47] свидетельствуют, что HE4 имеет несколько более высокую чувствительность в диагностике НМРЛ, а его специфичность, напротив, выше для МРЛ.

В значительной части работ отмечается, что HE4, подобно большинству других опухолеассоциированных маркеров для новообразований разных локализаций, является стадиозависимым маркером РЛ [42–44, 62, 65]. Так, в исследовании B. Nagy et al. [44] HE4 возрастал с увеличением распространенности опухолевого процесса: от 70,6 пмоль/л при I стадии до 135,9 пмоль/л при IV стадии, при этом даже у пациентов с I стадией его уровни были достоверно выше, чем у доноров ($p<0,05$). Чувствительность маркера при РЛ I–II стадий составила 40,0 %, а при III–IV – 66,7 % [44]. Сходные данные были получены другой группой авторов [46], которые отметили, что HE4 является информативным маркером для выявления раннего РЛ. В другой работе, напротив, уровни этого маркера при начальных стадиях РЛ достоверно не отличались от контрольной группы ($p=0,0615$) [43]. По данным W.G. Lan et al. [61], HE4 у пациентов с IIIB стадией НМРЛ был достоверно выше, чем при IIIA стадии ($26,5 \pm 0,35$ vs $16,1 \pm 0,30$ нг/мл; $p<0,001$). В то же время E.T. Korkmaz et al. [42] отметили, что HE4 коррелировал со стадией опухолевого процесса у пациентов с НМРЛ, в то время как для МРЛ такой зависимости не отмечено.

В ряде работ установлена взаимосвязь HE4 с отдельными клиническими характеристиками опухолевого процесса. Y. Zhiang et al. [59] показали, что уровни HE4 возрастают со степенью поражения лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов, но не зависят от возраста, пола пациентов и курения в анамнезе. Схожие результаты получены и в других работах на когортах пациентов с НМРЛ и МРЛ [40, 50, 62]. Q.F. Tang et al. [50] отметили, что при наличии отдаленных метастазов HE4 был достоверно более высоким, чем у пациентов без метастазов, – $227,71 \pm 195,57$ *vs* $111,66 \pm 82,89$ пмоль/л ($p<0,05$). J. Li et al. [46] отметили зависимость уровней HE4 от всех основных характеристик опухолевого процесса – параметров T, N, и M. Однако B.T. Li et al. [8] не выявили взаимосвязи HE4 с наличием метастазов в мозге у пациентов с IV стадией РЛ. В одной из публикаций не обнаружено и различий в уровнях этого маркера у больных РЛ с метастазами в костях и без них [63].

Потенциальным недостатком HE4 является то, что его уровень способен неспецифически повышаться при неопухолевых заболеваниях, что характерно и для большинства других опухолеассоциированных маркеров. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на уровни HE4, является функциональное состояние почек. HE4 – небольшой белок, который выводится главным образом в неизменном виде с мочой, и его концентрации в крови находятся в обратной зависимости со скоростью клубочковой фильтрации. В связи с этим любые заболевания, сопровождающиеся снижением функции почек, могут сопровождаться неспецифическим возрастанием уровней HE4 [66, 67]. Помимо этого, он, как было упомянуто выше, способен повышаться при неопухолевых заболеваниях легких, таких как фиброз, туберкулез и пневмония, и некоторых других патологических состояниях [17–19, 68]. Эти факторы могут ограничивать применение HE4 в качестве маркера для дифференциальной диагностики РЛ, и их следует учитывать при оценке его значений. Кроме того, авторы отмечают увеличение сывороточных уровней HE4 с возрастом, которое связано, по всей вероятности, с уменьшением скорости клубочковой фильтрации [67, 69]. Это также может затруднить интерпретацию результатов при измерении HE4 у больных РЛ.

С целью повышения диагностической значимости HE4 при РЛ исследователи предлагают использовать его в комбинации с другими маркерами. По данным M. Li et al. [65], наиболее диагностически значимой для немелкоклеточного РЛ оказалась комбинация HE4, CYFRA21-1 и РЭА (AUC=0,8110), а для мелкоклеточного – HE4, ProGRP и NSE (AUC=0,9282). В свою очередь, L. Guo et al. [54] предложили использовать для диагностики НМРЛ маркеры HE4, SCC, CYFRA21-1 и РЭА (AUC=0,954). В другом исследовании панель из четырех маркеров (HE4, CEA, NSE и CYFRA21-1) позволила достичь диагностической чувствительности и специфичности при РЛ 82,2 и 90,0 % соответственно, а площадь под кривой составила 0,907, что было значительно выше, чем при использовании данных маркеров по отдельности [41]. По данным E.T. Korkmaz et al. [42], комбинация CYFRA21-1, HE4 и SCC позволяла с высокой точностью дифференцировать РЛ и доброкачественные заболевания легких. B. Nagy et al. [44] продемонстрировали, что совместное применение HE4, РЭА и CA125 в диагностике РЛ обеспечивает чувствительность 91,8 *vs* 64,3 % при использовании только HE4. В свою очередь, H.I. Yoon et al. [52] предложили использовать для диагностики РЛ панель из 6 маркеров, включающую HE4, РЭА, RANTES, аполипопротеин 2, трансферрин и sVCAM-1, которая позволяет достичь чувствительности 93,3 % и специфичности 92 %. В исследовании L. Wu et al. [56] при совместном применении HE4, proGRP, SCC, CYFRA21-1, NSE и РЭА AUC для плоскоклеточного РЛ и МРЛ составила 0,998 и 0,985 соответственно. В то же время M.E. Zare et al. [49] в своем метаанализе заключают, что использование комбинаций не имеет преимуществ перед использованием одиночных маркеров в ранней диагностике НМРЛ.

**Прогностическая роль HE4 при раке легкого**

Первые работы, в которых была оценена прогностическая значимость HE4 при РЛ, опубликованы S. Yamashita et al. [39, 57]. В одной из этих публикаций общая 5-летняя выживаемость пациентов с исходно нормальными уровнями маркера достигала 90,8 %, а у HE4-положительных обследуемых – лишь 60,1 % (p=0,001) [39]; в другом исследовании эти показатели составили 97,1 и 52,6 % (p=0,001) [57]. На основании своих данных авторы сделали вывод о том, что HE4 является потенциальным прогностическим фактором при РЛ.

В дальнейшем эти результаты были подтверждены P.J. Lamy et al. [60], которые установили, что больные НМРЛ с сывороточными уровнями HE4, превышающими 140 пмоль/л, имели достоверно более низкую общую выживаемость – 17,7 нед (95 % CI 11,9–24,9) против 46,4 нед (95 % CI 38,6–56,3) у больных с показателем HE4 ≤140 пмоль/л (HR=1,48, p=0,0057). Другая группа исследователей также отметила четкую зависимость показателей выживаемости от уровней этого маркера: у HE4-позитивных больных РЛ 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 60,1 и 44,6 %, а у HE4-негативных – 90,8 и 82,3 % соответственно. Многомерный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что экспрессия HE4 является негативным фактором безрецидивной (HR=3,7, 95 % CI 1,7–8,4, p=0,001) и общей выживаемости (HR=5,5, 95 % CI 1,8–17,2, p=0,003) [39]. По данным K. Iwahori et al. [58], концентрации HE4 после завершения ХТ, превышающие 15 нг/мл, коррелировали с меньшей общей выживаемостью (p<0,05). В то же время B. Nagy et al. [44] не отметили различий в общей двухлетней выживаемости между группами исходно HE4-положительных и HE4-отрицательных пациентов (p=0,235). В другом исследовании прогностическая значимость показана для CYFRA21-1, SCC, CA125 и CA15-3, но не для HE4 (в отношении общей выживаемости: HR=1,00, 95 % CI 0,79–1,26; в отношении безрецидивной выживаемости: HR=1,20, 95 % CI 0,79–1,27) [70].

W.G. Lan et al. [61] выполнили исследование, включающее 218 пациентов с местнораспространенным НМРЛ, которые получали конкурентную химиорадиотерапию. Используя в качестве порогового значения величину HE4, равную 20,5 нг/мл, авторы разделили пациентов на группы с исходно высоким и низким уровнем HE4. В группе низкого HE4 оказалось 120 больных, ответивших на лечение, и 15 – не ответивших на терапию, в то время как в группе с повышенным значением маркера их было 42 и 41 соответственно. На основании этого авторы сделали вывод, что высокий HE4 может служить предиктором отсутствия ответа на химиорадиотерапию (OR 3,46, 95 % CI 1,45–6,34, p<0,001) [61]. T. Zhang et al. [55] продемонстрировали, что в группе пациентов с прогрессированием заболевания на фоне лечения HE4 был достоверно выше, чем в группах полного, частичного ответа и стабилизации (p<0,001).

Результаты исследований значимости HE4 как прогностического маркера РЛ суммированы в двух метаанализах. H. Zhong et al. [20] проанализированы 8 работ, суммарно включающих 1 412 пациентов. Авторы сделали заключение, что высокие уровни HE4 ассоциированы с худшим прогнозом в работах, включающих пациентов из стран Азии (HR=2,48, 95 % CI 1,88–3,26, p<0,001), в то время как для представителей европеоидной расы такой зависимости не показано (HR=1,12, 95 % CI 0,80–1,55, p=0,513) [20]. В то же время в другом метаанализе, посвященном прогностической роли HE4 при различных новообразованиях, включая РЛ, показано, что исходный уровень этого маркера значимо коррелировал с общей и безрецидивной выживаемостью у обследуемых как из Европы (HR=1,92, 95 % CI 1,53–2,39, p=0,000), так и из Азии (HR=2,62, 95 % CI 2,06–3,35, p=0,000) [21].

**HE4 в мониторинге больных раком легкого**

К настоящему времени опубликованы лишь единичные исследования, в которых HE4 рассмотрен как потенциальный маркер для мониторинга больных РЛ в ремиссии. В одной из первых работ, посвященных оценке HE4 для выявления рецидивов РЛ, продемонстрировано, что повышение уровня этого маркера после выполнения операции коррелировало с развитием рецидива заболевания [57]. Вместе с тем, авторы отметили, что у ряда обследуемых увеличение уровней HE4 было обусловлено неспецифическими причинами – хроническими воспалительными процессами и обострением ревматоидного артрита [57].

W. Huang et al. [53], обследуя 41 пациента в течение одного года после окончания первичного лечения, установили, что HE4 может служить информативным маркером для мониторинга больных НМРЛ с целью раннего выявления рецидива: площадь под кривой для него составила 0,70, 0,81 и 0,90 при измерении через 1, 3 и 6 мес после завершения лечения. При этом рост HE4 начинался на несколько месяцев раньше, чем РЭА и CYFRA21-1. Обследуемые, у которых не было выявлено прогрессирования, продемонстрировали плавное снижение уровней всех трех маркеров в течение всего периода мониторинга [53].

В другом исследовании, напротив, не выявлено значимых изменений HE4 в процессе лечения больных РЯ, а также взаимосвязи динамики этого маркера с выраженностью ответа на проводимую терапию [61]. Кроме того, HE4 не имел клинической значимости и в мониторинге пациентов после завершения первичного лечения. Возможным объ-

яснением этого факта авторы считают малое число пациентов с исходно повышенным уровнем HE4 в обследованной когорте [61].

**Заключение**

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности и целесообразности применения HE4 в качестве опухолеассоциированного маркера при РЛ. Большинство авторов отмечают, что сывороточный уровень HE4 обладает относительно высокой диагностической специфичностью и чувствительностью в отношении злокачественного поражения легкого, характеризуется стадиозависимостью и коррелирует с размерами первичного опухолевого узла, поражением регионарных лимфоузлов и наличием отдаленных метастазов [42–44, 61, 62]. Важным преимуществом HE4 при РЛ является его высокая прогностическая значимость, которая подтверждается метаанализами [20, 21].

Вместе с тем, целый ряд аспектов, важных для практического применения HE4 как опухолевого маркера, остаются неясными. В частности, нет однозначного заключения о диагностической значимости сывороточного уровня HE4 при разных гистологических типах РЛ; отсутствует консенсус в определении порогового уровня маркера; крайне мало количество работ, посвященных исследованию уровня HE4 у больных РЛ в динамике после лечения с целью раннего выявления рецидива заболевания. Публикации, посвященные оценке роли HE4 как опухолеассоциированного маркера РЛ, характеризуются значительной гетерогенностью, обусловленной как особенностями обследованных групп пациентов, так и использованием разных, негармонизированных тест-систем для определения уровня HE4. Таким образом, разработка единого диагностического алгоритма использования HE4 требует проведения дальнейших систематизированных и углубленных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Злокачественные новообразования в России* в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М., 2023. 275 с. [*Malignant tumors in Russia* in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow, 2023. 275 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-290-2.

2. *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. *Araghi M., Fidler-Benaoudia M., Arnold M., Rutherford M., Bardot A., Ferlay J., Bucher O., De P., Engholm G., Gavin A., Kozie S., Little A., Møller B., St Jacques N., Tervonen H., Walsh P., Woods R., O'Connell D.L., Baldwin D., Elwood M., Siesling S., Bray F., Soerjomataram I.; ICBP SURVMARK-2 Local Leads; ICBP SURVMARK-2 Academic Reference Group; ICBP Clinical Committee–Lung; ICBP SurvMark-2 Academic Reference GroupICBP SurvMark-2 academic reference group; ICBP Clinical Committee – LungICBP clinical Committee – lung.* International differences in lung cancer survival by sex, histological type and stage at diagnosis: an ICBP SURVMARK-2 Study. Thorax. 2022; 77(4): 378–90. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216555.

4. *Remon J., Soria J.C., Peters S.; ESMO Guidelines Committee.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021; 32(12): 1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.

5. *Molina R., Marrades R.M., Augé J.M., Escudero J.M., Viñolas N., Reguart N., Ramirez J., Filella X., Molins L., Agustí A.* Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(4): 427–37. doi: 10.1164/rccm.201404-0603OC.

6. *de Kock R., Borne B.V.D., Soud M.Y., Belderbos H., Stege G., de Saegher M., van Dongen-Schrover C., Genet S., Brunsveld L., Scharnhorst V., Deiman B.* Circulating biomarkers for monitoring therapy response and detection of disease progression in lung cancer patients. Cancer Treat Res Commun. 2021; 28: 100410. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100410.

7. *Du Q., Yan C., Wu S.G., Zhang W., Huang C., Yao Y., Wang L., Zhang Q., Liu Q., Guan J., Hou Y., Li Z., Soh A., Beshiri A., Wang Q., Li X., Zheng Y., Wang H.* Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: A multicenter study in Chinese population. Cancer Lett. 2018; 420: 236–41. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.079.

8. *Li B.T., Lou E., Hsu M., Yu H.A., Naidoo J., Zauderer M.G., Sima C., Johnson M.L., Daras M., DeAngelis L.M., Fleisher M., Kris M.G., Azzoli C.G.* Serum Biomarkers Associated with Clinical Outcomes Fail to Predict Brain Metastases in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancers. PLoS One. 2016; 11(1): e0146063. doi: 10.1371/journal.pone.0146063. Erratum in: PLoS One. 2016; 11(3): e0152450. doi: 10.1371/journal.pone.0152450.

9. *Luo H.J., Hu Z.D., Cui M., Zhang X.F., Tian W.Y., Ma C.Q., Ren Y.N., Dong Z.L.* Diagnostic performance of CA125, HE4, ROMA, and CPH-I in identifying primary ovarian cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2023; 49(3): 998–1006. doi: 10.1111/jog.15540.

10. *GeneCards.* The Human Gene Database. WFDC2 Gene – WAP Four-Disulfide Core Domain 2. [Internet]. [cited 02.07.2025]. URL: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WFDC2&keywords=wfdc2.

11. *Samborski A., Miller M.C., Blackman A., MacLaughlan-David S., Jackson A., Lambert-Messerlian G., Rowswell-Turner R., Moore R.G.* HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer. Tumour Biol. 2022; 44(1): 205–13. doi: 10.3233/TUB-220016.

12. *Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S., Bergamelli S., Bandiera E., Tassi R.A., Romani C., Todeschini P., Odicino F.E., Facchetti F., Pecorelli S., Ravaggi A.* Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. Br J Cancer. 2011; 104(9): 1418–25. doi: 10.1038/bjc.2011.109.

13. *Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr.* Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. Mod Pathol. 2006; 19(6): 847–53. doi: 10.1038/modpathol.3800612.

14. *Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K.R.* Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary. Int J Gynecol Pathol. 2012; 31(6): 517–23. doi: 10.1097/PGP.0b013e31824fe269.

15. *Karlsen N.S., Karlsen M.A., Høgdall C.K., Høgdall E.V.* HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23(11): 2285–95. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0447.

16. *Sun M.L., Yang Z.Y., Wu Q.J., Li Y.Z., Li X.Y., Liu F.H., Wei Y.F., Wen Z.Y., Lin B., Gong T.T.* The Role of Human Epididymis Protein 4 in the Diagnosis and Prognosis of Diseases: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 842002. doi: 10.3389/fmed.2022.842002.

17. *Hertlein L., Stieber P., Kirschenhofer A., Krocker K., Nagel D., Lenhard M., Burges A.* Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. Clin Chem Lab Med. 2012; 50(12): 2181–88. doi: 10.1515/cclm-2012-0097.

18. *Nishiyama N., Masuo M., Nukui Y., Tateishi T., Kishino M., Tateishi U., Morota K., Ohbo K., Miyazaki Y.* Human epididymis protein 4 is a new biomarker to predict the prognosis of progressive fibrosing interstitial lung disease. Respir Investig. 2021; 59(1): 90–98. doi: 10.1016/j.resinv.2020.08.002.

19. *Adamczyk B., Partyka R., Adamczyk-Sowa M., Wierzbicki K., Sowa P., Kokocińska D.* Evaluation of serum human epididymis protein 4 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Adv Clin Exp Med. 2020; 29(8): 943–48. doi: 10.17219/acem/121006.

20. *Zhong H., Qian Y., Fang S., Yang L., Li L., Gu W.* HE4 expression in lung cancer, a meta-analysis. Clin Chim Acta. 2017; 470: 109–14. doi: 10.1016/j.cca.2017.05.007.

21. *Dai C., Zheng Y., Li Y., Tian T., Wang M., Xu P., Deng Y., Hao Q., Wu Y., Zhai Z., Dai Z., Lyu J.* Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: a meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018; 10: 4491–500. doi: 10.2147/CMAR.S178345.

22. *Zhang C., Hu H., Wang X., Zhu Y., Jiang M.* WFDC Protein: A Promising Diagnosis Biomarker of Ovarian Cancer. J Cancer. 2021; 12(18): 5404–12. doi: 10.7150/jca.57880.

23. *Small D.M., Doherty D.F., Dougan C.M., Weldon S., Taggart C.C.* The role of whey acidic protein four-disulfide-core proteins in respiratory health and disease. Biol Chem. 2017; 398(4): 425–40. doi: 10.1515/hsz-2016-0262.

24. *Hua L., Liu Y., Zhen S., Wan D., Cao J., Gao X.* Expression and biochemical characterization of recombinant human epididymis protein 4. Protein Expr Purif. 2014;102: 52–62. doi: 10.1016/j.pep.2014.08.004.

25. *Kant K., Tomar A.K., Sharma P., Kundu B., Singh S., Yadav S.* Human epididymis protein 4 quantification and interaction network analysis in seminal plasma. Protein Pept Lett. 2019; 26(6): 458–65. doi: 10.2174/0929866526666190327124919.

26. *Cheng D., Sun Y., He H.* The diagnostic accuracy of HE4 in lung cancer: a meta-analysis. Dis Markers. 2015; 2015: 352670. doi: 10.1155/2015/352670.

27. *James N.E., Emerson J.B., Borgstadt A.D., Beffa L., Oliver M.T., Hovanesian V., Urh A., Singh R.K., Rowswell-Turner R., DiSilvestro P.A., Ou J., Moore R.G., Ribeiro J.R.* The biomarker HE4 (WFDC2) promotes a pro-angiogenic and immunosuppressive tumor microenvironment via regulation of STAT3 target genes. Sci Rep. 2020; 10(1): 8558. doi: 10.1038/s41598-020-65353-x.

28. *Tanikawa C., Kamatani Y., Takahashi A., Momozawa Y., Leveque K., Nagayama S., Mimori K., Mori M., Ishii H., Inazawa J., Yasuda J., Tsuboi A., Shimizu A., Sasaki M., Yamaji T., Sawada N., Iwasaki M., Tsugane S., Naito M., Wakai K., Koyama T., Takezaki T., Yuji K., Murakami Y., Nakamura Y., Kubo M., Matsuda K.* GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24.1 and 20q13.12. Carcinogenesis. 2018; 39(5): 652–60. doi: 10.1093/carcin/bgy026.

29. *Wang D., Zhu Z.Z., Jiang H., Zhu J., Cong W.M., Wen B.J., He S.Q., Liu S.F.* Multiple genes identified as targets for 20q13.12-13.33 gain contributing to unfavorable clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2015; 9(3): 438–46. doi: 10.1007/s12072-015-9642-0.

30. *Sud A., Thomsen H., Orlando G., Försti A., Law P.J., Broderick P., Cooke R., Hariri F., Pastinen T., Easton D.F., Pharoah P.D.P., Dunning A.M., Peto J., Canzian F., Eeles R., Kote-Jarai Z., Muir K., Pashayan N., Campa D; PRACTICAL Consortium; Hoffmann P., Nöthen M.M., Jöckel K.H., von Strandmann E.P., Swerdlow A.J., Engert A., Orr N., Hemminki K., Houlston R.S.* Genome-wide association study implicates immune dysfunction in the development of Hodgkin lymphoma. Blood. 2018; 132(19): 2040–52. doi: 10.1182/blood-2018-06-855296.

31. *Sun L., Wang C., Zhang J., Shao B., Zhao S., Guo Y., Li X., Sun Y.* Genetic alterations in gastric amphicrine carcinomas and comparison with gastric mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms. Mod Pathol. 2022; 35(6): 808–15. doi: 10.1038/s41379-021-00978-5.

32. *Li J., Chen H., Mariani A., Chen D., Klatt E., Podratz K., Drapkin R., Broaddus R., Dowdy S., Jiang S.W.* HE4 (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell lines. Int J Mol Sci. 2013; 14(3): 6026–43. doi: 10.3390/ijms14036026.

33. *Zhu L., Zhuang H., Wang H., Tan M., Schwab C.L., Deng L., Gao J., Hao Y., Li X., Gao S., Liu J., Lin B.* Overexpression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis of ovarian cancer. Oncotarget. 2016; 7(1): 729–44. doi: 10.18632/oncotarget.6327.

34. *Wang A., Jin C., Tian X., Wang Y., Li H.* Knockdown of HE4 suppresses aggressive cell growth and malignant progression of ovarian cancer by inhibiting the JAK/STAT3 pathway. Biol Open. 2019; 8(9): bio043570. doi: 10.1242/bio.043570.

35. *Lu Q., Chen H., Senkowski C., Wang J., Wang X., Brower S., Glasgow W., Byck D., Jiang S.W., Li J.* Recombinant HE4 protein promotes proliferation of pancreatic and endometrial cancer cell lines. Oncol Rep. 2016; 35(1): 163–70. doi: 10.3892/or.2015.4339.

36. *Kim K., Khazan N., McDowell J.L., Snyder C.W.A., Miller J.P., Singh R.K., Whittum M.E., Turner R., Moore R.G.* The NF-κB-HE4 axis: A novel regulator of HE4 secretion in ovarian cancer. PloS One. 2024; 19(12): e0314564. doi: 10.1371/journal.pone.0314564.

37. *Xia Y., Shen S., Verma I.M.* NF-κB, an active player in human cancers. Cancer Immunol Res. 2014; 2(9): 823–30. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0112.

38. *Zhan Y., Chen J., Wu J., Gu Y., Huang Q., Deng Z., Chen S., Wu X., Lv Y., Zeng Z., Xie J.* Human epididymis protein 4 aggravates airway inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2022; 23(1):120. doi: 10.1186/s12931-022-02040-7.

39. *Yamashita S., Tokuishi K., Hashimoto T., Moroga T., Kamei M., Ono K., Miyawaki M., Takeno S., Chujo M., Yamamoto S., Kawahara K.* Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma. Tumour Biol. 2011; 32(2): 265–71. doi: 10.1007/s13277-010-0118-5.

40. *Zeng Q., Liu M., Zhou N., Liu L., Song X.* Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer. Clin Chim Acta. 2016; 455: 102–106. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.002.

41. *Wang Y., Wang Z., Ding Y., Sun F., Ding X.* The application value of serum HE4 in the diagnosis of lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20(8): 2405–7. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2405.

42. *Korkmaz E.T., Koksal D., Aksu F., Dikmen Z.G., Icen D., Maden E., Onder S., Akbiyik F., Emri S.* Triple test with tumor markers CYFRA 21.1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer. Clin Biochem. 2018; 58: 15–19. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.05.001.

43. *Choi S.I., Jang M.A., Jeon B.R., Shin H.B., Lee Y.K., Lee Y.W.* Clinical Usefulness of Human Epididymis Protein 4 in Lung Cancer. Ann Lab Med. 2017; 37(6): 526–30. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.526..

44. *Nagy B.Jr., Bhattoa H.P., Steiber Z., Csobán M., Szilasi M., Méhes G., Müller M., Lázár J., Kappelmayer J., Antal-Szalmás P.* Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer. Clin Chem Lab Med. 2014; 52(11): 1639–48. doi: 10.1515/cclm-2014-0041.

45. *Visser E., Genet S.A.A.M., de Kock R.P.P.A., van den Borne B.E.E.M., Youssef-El Soud M., Belderbos H.N.A., Stege G., de Saegher M.E.A., van't Westeinde S.C., Brunsveld L., Broeren M.A.C., van de Kerkhof D., Deiman B.A.L.M., Eduati F., Scharnhorst V.* Liquid biopsy-based decision support algorithms for diagnosis and subtyping of lung cancer. Lung Cancer. 2023; 178: 28–36. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.01.014.

46. *Li J., Li Y., Huo L., Sun R., Liu X., Gu Q., Li A., Han S., Liu H., Li Y., Zhang Y.* Detection of serum HE4 levels contributes to the diagnosis of lung cancer. Oncol Lett. 2023; 25(6): 255. doi: 10.3892/ol.2023.13841.

47. *He Y.P., Li L.X., Tang J.X., Yi L., Zhao Y., Zhang H.W., Wu Z.J., Lei H.K., Yu H.Q., Nian W.Q., Gan L.* HE4 as a biomarker for diagnosis of lung cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(39): e17198. doi: 10.1097/MD.0000000000017198.

48. *Yan L., Hu Z.D.* Diagnostic accuracy of human epididymis secretory protein 4 for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2019; 11(7): 2737–44. doi: 10.21037/jtd.2019.06.72.

49. *Zare M.E., Nasir Kansestani A., Wu X., Zhou L., Lu J., Huang J., Wang Y., Ma Y., Gao Y., Zhang J.* Serum human epididymis protein-4 outperforms conventional biomarkers in the early detection of non-small cell lung cancer. iScience. 2024; 27(11): 111211. doi: 10.1016/j.isci.2024.111211.

50. *Tang Q.F., Zhou Z.W., Ji H.B., Pan W.H., Sun M.Z.* Value of serum marker HE4 in pulmonary carcinoma diagnosis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 19014–21.

51. *Wojcik E., Tarapacz J., Rychlik U., Stasik Z., Sas-Korczynska B., Skotnicki P., Kulpa J.K.* Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer. Clin Lab. 2016; 62(9): 1625–32. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151212.

52. *Yoon H.I., Kwon O.R., Kang K.N., Shin Y.S., Shin H.S., Yeon E.H., Kwon K.Y., Hwang I., Jeon Y.K., Kim Y., Kim C.W.* Diagnostic Value of Combining Tumor and Inflammatory Markers in Lung Cancer. J Cancer Prev. 2016; 21(3): 187–93. doi: 10.15430/JCP.2016.21.3.187.

53. *Huang W., Wu S., Lin Z., Chen P., Wu G.* Evaluation of HE4 in the diagnosis and follow up of non-small cell lung cancers. Clin Lab. 2017; 63(3): 461–67. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160818.

54. *Guo L., Song B., Xiao J., Lin H., Chen J., Su X.* The prognostic value of biomarkers on detecting non-small cell lung cancer in a Chinese elderly population. Int J Gen Med. 2021; 14: 5279–86. doi: 10.2147/IJGM.S331311.

55. *Zhang T., Chu L., Tan W., Ye C., Dong H.* Human epididymis protein 4, a novel potential biomarker for diagnostic and prognosis monitoring of lung cancer. Clin Respir J. 2024; 18(5): e13774. doi: 10.1111/crj.13774.

56. *Wu L., Chen X., Peng T., Tang E., Bai W., Chen L.* Human epididymal protein 4 and its combined detection show good diagnostic value in lung cancer: A retrospective study. Int J Biol Markers. 2024; 39(2): 141–48. doi: 10.1177/03936155241244802.

57. *Yamashita S., Tokuishi K., Moroga T., Yamamoto S., Ohbo K., Miyahara S., Yoshida Y., Yanagisawa J., Hamatake D., Hiratsuka M., Yoshinaga Y., Shiraishi T., Iwasaki A., Kawahara K.* Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. Tumour Biol. 2012; 33(6): 2365–70. doi: 10.1007/s13277-012-0499-8.

58. *Iwahori K., Suzuki H., Kishi Y., Fujii Y., Uehara R., Okamoto N., Kobayashi M., Hirashima T., Kawase I., Naka T.* Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. Tumour Biol. 2012; 33: 1141–49. doi: 10.1007/s13277-012-0356-9.

59. *Jiang Y., Wang C., Lv B., Ma G., Wang L.* Expression level of serum human epididymis 4 and its prognostic significance in human non-small cell lung cancer. Int J Clin Exp Med. 2014; 7(12): 5568–72.

60. *Lamy P.J., Plassot C., Pujol J.L.* Serum HE4: An independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. PloS One. 2015; 10(6): e0128836. doi: 10.1371/journal.pone.0128836.

61. *Lan W.G., Hao Y.Z., Xu D.H., Wang P., Zhou Y.L., Ma L.B.* Serum human epididymis protein 4 is associated with the treatment response of concurrent chemoradiotherapy and prognosis in patients with locally

advanced non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2016; 18(4): 375–80. doi: 10.1007/s12094-015-1375-y.

62. *Mo D., He F.* Serum human epididymis secretory protein 4 (HE4) is a potential prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. Clin Lab. 2018; 64(9): 1421–28. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180222.

63. *Weissensteiner J., Babusikova E.* The value of human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor marker for accurate bone metastases finding by whole-body bone scintigraphy in lung cancer patients. Neoplasma. 2019; 66(6): 1024–30. doi: 10.4149/neo_2018_181212N961.

64. *Bingle L., Singleton V., Bingle C.D.* The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. Oncogene. 2002; 21(17): 2768–73. doi: 10.1038/sj.onc.1205363.

65. *Li M., Zhang Y., Jiang L., Li Y., Li G., Zhou J., Yang C., Li X., Qu W., Chen Y., Chen Q., Wang S., Xing J., Huang H.* New insights into the diagnostic characteristics and clinical application of serum biomarkers for lung cancer, and human epididymis protein 4 as a new biomarker? Neoplasma. 2022; 69(3): 729–40. doi: 10.4149/neo_2022_220207N144.

66. *Yan S., Lin Y., Tian X.* Significantly elevated serum human epididymis protein-4 in chronic kidney disease patients without ovarian cancer: A large-scale retrospective study. J Clin Lab Anal. 2023; 37(4): e24847. doi: 10.1002/jcla.24847.

67. *Penick E.R., Beltran T.A., Choi Y.S., Wilson K.L.* Human epididymis protein 4: Analysis of national health and nutrition examination survey data. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024; 297: 86–90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.015.

68. *Meng K., Tian M., Gui X., Xie M., Gao Y., Shi S., Zhao T., Xiao Y., Cai H., Ding J.* Human epididymis protein 4 is associated with severity and poor prognosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia pattern. Int Immunopharmacol. 2022; 108: 108704. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108704.

69. *Schirinzi A., Cazzolla A.P., Mascolo E., Palmieri G., Pesce F., Gesualdo L., Santacroce L., Ballini A., Lovero R., Di Serio F.* Determination of the upper reference limit of human epididymis secretory protein 4 (HE4) in healthy male individuals and correlation with renal and fertility markers. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021; 21(5): 912–18. doi: 10.2174/1871530320666200807121050.

70. *Geiger K., Joerger M., Roessler M., Hettwer K., Ritter C., Simon K., Uhlig S., Holdenrieder S.* Relevance of tumor markers for prognosis and predicting therapy response in non-small cell lung cancer patients: A CEPAC-TDM biomarker substudy. Tumour Biol. 2024; 46(s1): 191–206. doi: 10.3233/TUB-230014.

Поступила/Received 23.04.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 23.09.2025
Принята к публикации/Accepted 03.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алентов Игорь Игоревич,** кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9992-7676. Researcher ID (WOS): HPF-2560-2023. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

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

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

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

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

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

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Алентов Игорь Игоревич:** анализ и систематизация данных литературы по теме публикации, написание разделов обзора.

**Сергеева Наталья Сергеевна:** формирование концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание разделов обзора.

**Шуманская Дарья Вячеславовна:** поиск и анализ источников литературы по клиническим исследованиям серологических маркеров при раке легкого, написание разделов обзора.

**Кармакова Татьяна Анатольевна:** анализ и систематизация данных литературы, написание разделов обзора.

**Пикин Олег Валентинович:** поиск и анализ источников литературы.

**Маршутина Нина Викторовна:** поиск и анализ источников литературы, подготовка рукописи к публикации.

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

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

***Финансирование***

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

***Конфликт интересов***

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Igor I. Alentov,** PhD, Senior Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): HPF-2560-2023. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.
**Natalia S. Sergeeva,** DSc, Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.
**Daria V. Shumanskaya,** MD, Oncologist, Thoracic Surgical Department, Junior Researcher, Myasthenia Group, Department of Thoracoabdominal Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GOG-8510-2022. ORCID: 0000-0002-0488-5577.
**Tatiana A. Karmakova,** DSc, Leading Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.
**Oleg V. Pikin,** MD, DSc, Professor, Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Thoracic Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.
**Nina V. Marshutina,** PhD, Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.
**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.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

**Igor I. Alentov:** analysis of literature sources on the topic of publication, writing review sections.
**Natalia S. Sergeeva:** formation of the concept of search and analytical work, critical analysis of literature sources, writing review sections.
**Daria V. Shumanskaya:** search and analysis of literature sources on clinical studies of serological markers in lung cancer, writing review sections.
**Tatiana A. Karmakova:** analysis and systematization of literature data, writing review sections.
**Oleg V. Pikin:** search and analysis of literature sources.
**Nina V. Marshutina:** search and analysis of literature sources, preparation of the manuscript for publication.
**Andrey D. Kaprin:** critical analysis of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content and approval of the final version.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***

*This study required no funding.*

***Conflict of interests***

*Prof. Kaprin A.D. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-135-145
УДК: 618.19-006.6-092.18-08:577.21

CC BY 4.0

Для цитирования: *Вторушин С.В., Черняков А.А., Таширева Л.А.* HER2-low рак молочной железы: новая биологическая сущность или терапевтическая дефиниция? Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 135–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-135-145
For citation: *Vtorushin S.V., Chernyakov A.A., Tashireva L.A.* HER2-low breast cancer: a new biological entity or a therapeutic definition? A current view of the problem. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 135–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-135-145

# HER2-LOW РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ ИЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДЕФИНИЦИЯ? СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**С.В. Вторушин[1,2], А.А. Черняков[1], Л.А. Таширева[1]**

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

**Аннотация**

**Введение.** За последнее десятилетие представления о биологии HER2-негативного рака молочной железы существенно изменились благодаря выделению категорий HER2-low и HER2-ultralow, которые приобрели клиническое значение после появления антитело-лекарственных конъюгатов нового поколения. **Цель исследования –** систематизировать современные сведения о молекулярных и морфологических особенностях этой группы опухолей, обсудить диагностические сложности, связанные с интерпретацией низких уровней экспрессии HER2, а также привести данные ключевых клинических исследований, определивших роль ADC в лечении пациенток с HER2-low и HER2-ultralow раком молочной железы. **Материал и методы.** Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, включались публикации с 2004 по 2025 г. **Заключение.** В настоящее время HER2-low и HER2-ultralow рак молочной железы является сложной группой опухолей. Существует ряд нерешенных вопросов, требующих детального изучения в данной области, а также формируются перспективы дальнейших исследований, направленных на совершенствование диагностики и персонализацию терапевтических подходов.

**Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-low, HER2-ultralow, иммуногистохимия, антитело-лекарственные конъюгаты, трастузумаб-дерукстекан, внутриопухолевая гетерогенность, персонализированная терапия.**

# HER2-LOW BREAST CANCER: A NEW BIOLOGICAL ENTITY OR A THERAPEUTIC DEFINITION? A CURRENT VIEW OF THE PROBLEM

**S.V. Vtorushin[1,2], A.A. Chernyakov[1], L.A. Tashireva[1]**

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

**Черняков Александр Алексеевич,** a.cherniackow@yandex.ru

**Abstract**

**Background.** Over the past decade, the understanding of the biology of HER2-negative breast cancer has changed significantly due to the identification of the HER2-low and HER2-ultralow categories, which have gained clinical significance with the advent of new-generation antibody-drug conjugates. **Goal:** to systematize recent data on the molecular and morphological features of this group of tumors, discuss the diagnostic difficulties associated with interpreting low levels of HER2 expression, and provide data from key clinical studies that have determined the role of ADC in the treatment of patients with HER2-low and HER2-ultralow breast cancers. **Material and Methods.** The literature search was conducted in Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases, covering the period from 2004 to 2025. **Conclusion.** HER2-low and HER2-ultralow breast cancers represent clinically significant subtypes, presenting diagnostic and therapeutic challenges. Further studies are needed for refining diagnostic criteria and developing targeted therapies.

**Key words: breast cancer, HER2-low, HER2-ultralow, immunohistochemistry, antibody-drug conjugates, trastuzumab deruxtecan, intratumoral heterogeneity, personalized therapy.**

## Введение

В 2022 г., согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), во всем мире было зарегистрировано 2 296 840 новых случаев рака молочной железы (РМЖ), что делает его вторым по распространенности после рака легкого. По показателям смертности РМЖ также остается одной из наиболее значимых онкологических причин гибели: в 2022 г. отмечено 666 103 летальных исхода [1]. В Российской Федерации за тот же период зарегистрировано 75 789 новых случаев РМЖ и 18 719 связанных с ним летальных исходов [2].

Современная терапевтическая стратегия при РМЖ включает хирургическое, лучевое и лекарственное лечение, применяемое как изолированно, так и в различных комбинациях. Лекарственная терапия объединяет химиотерапию, эндокринотерапию, иммунотерапию и применение таргетных препаратов. Выбор лечебной тактики определяется клинической стадией заболевания, наличием сопутствующей патологии, морфологическими характеристиками опухоли и ее принадлежностью к одному из молекулярно-биологических подтипов [3].

До начала 2000-х гг. лечение РМЖ носило преимущественно унифицированный характер, оно включало хирургическое вмешательство при операбельных формах заболевания и адъювантные методы – химиотерапию и лучевое лечение. Существенные изменения произошли после консенсуса конференции в Санкт-Галлене (2011), где были утверждены суррогатные молекулярные подтипы РМЖ, основанные на уровне экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2/neu и показателе Ki67 [4]. Это привело к формированию концепции персонифицированного лечения, ориентированного на биологические особенности опухоли.

Рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2/neu) относится к семейству тирозинкиназных трансмембранных рецепторов ErbB (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) и регулирует процессы клеточного роста, дифференцировки, миграции и выживания через активацию сигнальных каскадов PI3K/AKT/mTOR, MAPK, STAT и Src [5]. В Российской Федерации HER2-тестирование стало активно внедряться в клиническую практику в середине 2000-х гг., параллельно с регистрацией анти-HER2 терапии. К началу 2010-х оно стало обязательным элементом морфологической диагностики РМЖ, что позволило стандартизировать стратификацию пациентов и расширить возможности персонализированного лечения [6].

## Классификация HER2-статуса: от традиционной схемы к категориям HER2-low и HER2-ultralow

В настоящее время оценка HER2-статуса при раке молочной железы основывается на бинарном принципе, разделяющем опухоли на HER2-положительные и HER2-отрицательные. Согласно рекомендациям ASCO/CAP 2018 г. и их пересмотру 2023 г., иммуногистохимическая классификация включает четыре категории экспрессии HER2/neu: HER2 0 – отсутствие мембранного окрашивания или слабое неполное окрашивание менее чем в 10 % опухолевых клеток; HER2 1+ – слабое неполное мембранное окрашивание в ≥10 % клеток; HER2 2+ – умеренное, но не выраженное окрашивание более чем в 10 % клеток; HER2 3+ – интенсивное полное мембранное окрашивание более чем в 10 % опухолевых клеток [7]. HER2-положительным считается результат 3+ по ИГХ или 2+ при наличии амплификации гена ERBB2 методом ISH (англ. in situ hybridization – ISH), что определяет возможность применения анти-HER2 терапии. Именно эта система остается единственным официальным регламентированным стандартом и на данный момент не включает отдельных категорий для низкой экспрессии HER2.

Появление высокоэффективных антитело-лекарственных конъюгатов, прежде всего трастузумаб-дерукстекана (T-DXd), продемонстрировавшего выраженный клинический эффект у пациенток с низкой экспрессией HER2, показало ограниченность традиционной бинарной модели. Ис-

следование DESTINY-Breast04 убедительно продемонстрировало значимое улучшение как первичной конечной точки (ВБП у пациенток с HR+ HER2-low РМЖ), так и вторичных показателей (ВБП и ОВ в общей когорте), причем различия были статистически значимыми (p<0,0001; p=0,0028 и p=0,0010 соответственно) [8]. Эти данные стали основанием для одобрения T-DXd FDA в 2022 г. для лечения неоперабельного или метастатического HER2-low РМЖ, что, в свою очередь, инициировало активное обсуждение необходимости уточнения критериев низкоуровневой HER2-экспрессии [9].

На фоне этих изменений в 2025 г. опубликован международный экспертный консенсус, посвященный трактовке низких уровней экспрессии HER2 [10]. В документе предложено выделять аналитическую категорию HER2-ultralow, характеризующуюся крайне слабым, неполным мембранным окрашиванием менее чем в 10 % опухолевых клеток, что ранее относилось к HER2 0. Таким образом, в дополнение к официальной классификации ASCO/CAP предлагается использовать четыре аналитические группы: HER2 0, HER2-ultralow, HER2-low (1+ или 2+/ISH–) и HER2-positive. Эксперты подчеркивают, что эти категории не представляют собой самостоятельных биологических подтипов, а служат аналитическими инструментами отчетности, важными, главным образом, для отбора пациентов к терапии ADC. Особое внимание в документе уделяется высокой вариабельности интервала 0–1+ и необходимости стандартизации преаналитического этапа, оптимизации ИГХ-процедур и внедрения цифровых методов оценки для повышения воспроизводимости результатов.

Несмотря на клиническую значимость категории HER2-low, она не была включена в рекомендации ASCO/CAP 2023 г. Это связано, во-первых, с тем, что в исследование DB-04 не включались пациентки с HER2 0, что не позволяет однозначно интерпретировать роль низкоуровневой экспрессии HER2 как предиктора ответа на T-DXd; во-вторых, отсутствуют данные, подтверждающие, что результаты IHC 1+ или 2+/ISH– предсказывают более высокий ответ на терапию ADC по сравнению с IHC 0; и, наконец, сохраняются серьезные вопросы воспроизводимости низких уровней HER2 в реальной лабораторной практике. Таким образом, HER2-low остается аналитической, но не формализованной категорией, распространенной в клинических исследованиях и принятой в экспертных консенсусах (включая ESMO 2023) [7, 9], однако не закрепленной в регуляторных стандартах. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение биологических характеристик опухолей с низкой экспрессией HER2 и разработку оптимальных терапевтических подходов.

**Биологические и морфологические особенности HER2-low рака молочной железы**

Современные исследования подтверждают, что подавляющее большинство опухолей HER2-low относится к гормон-рецептор-положительному (HR+) подтипу, частота которого достигает 65 % [9, 11]. Эти опухоли, как правило, характеризуются более низкой степенью злокачественности и меньшим индексом пролиферации Ki67 [12]. Показано, что распространенность HER2-low статуса увеличивается по мере роста уровня экспрессии рецептора эстрогена: от 40,1 % при ER=0 до 62,1 % при ER=95 % (p<0,001). В HR+-группе экспрессия *ERBB2* и генов, связанных с «люминальным» фенотипом, была выше при HER2-low статусе по сравнению с HER2-zero [13].

Рак молочной железы характеризуется выраженной меж- и внутриопухолевой гетерогенностью, и вариабельность экспрессии HER2 является одной из ее наиболее значимых составляющих. Выделяют три основных типа внутриопухолевого распределения HER2. «Кластерный» тип предполагает наличие двух пространственно обособленных популяций клеток – HER2-положительной и HER2-отрицательной. «Мозаичный» тип характеризуется равномерным смешением клеток с различным HER2-статусом. «Разбросанный» тип определяется присутствием отдельных HER2-амплифицированных клеток в массиве HER2-негативной опухолевой ткани [14].

Частота внутриопухолевой гетерогенности HER2 достигает 34 % и наиболее характерна для неопределенного HER2-статуса (2+), а также для HER2-негативных опухолей с высоким соотношением HER2/CEP17 [15]. Наличие гетерогенности HER2 ассоциировано с неблагоприятными клиническими исходами, включая более короткую безрецидивную и общую выживаемость [14]. Кроме того, у пациенток с гетерогенностью HER2 отмечается сниженная чувствительность к анти-HER2 таргетной терапии [16], что подтверждается более низкой частотой полного патоморфологического ответа после неоадъювантной химиотерапии, включающей трастузумаб [17].

Развитие методов молекулярного профилирования позволило выделить специфические генные сигнатуры, ассоциированные с HER2-low опухолями. Идентифицировано 20 генов, характерных для этого подтипа, включая *CPLX1, EGR1, MXRA5, AGTR1, STC2, CPB, FSIP1* и ряд других. Авторы указывают на потенциальную диагностическую ценность генетического профилирования как дополнения к традиционным ИГХ и ISH-методам при уточнении HER2-статуса. Учитывая преобладание HR+-подтипа, в когорте HER2-low существенно чаще выявляются *PIK3CA*-мутации [18].

Вопрос о роли опухолевого микроокружения при HER2-low раке остается недостаточно изученным.

Отдельные исследования демонстрируют более высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в группе HER2-low по сравнению с HER2-zero, однако этот показатель значительно ниже, чем при HER2-положительных опухолях (p<0,001) [19]. В то же время достоверной связи уровня TILs с эффективностью неоадъювантной терапии или онкологическими исходами выявлено не было, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данного направления [20–22].

### Прогностическое значение статуса HER2-low: pCR, выживаемость и конверсия HER2

Частота патологического полного ответа (pCR) при раке молочной железы с низким уровнем HER2 после неоадъювантной химиотерапии ниже, чем при раке молочной железы с нулевым уровнем HER2 в большинстве исследований [14], однако между двумя подгруппами после коррекции на статус HR не наблюдается существенных различий в частоте pCR [15].

Недавний метаанализ, включающий 42 исследования, показал аналогичные результаты: HER2-low опухоли имели более низкие показатели pCR, чем опухоли с нулевым уровнем HER2, во всей когорте (ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,62–0,88; p=0,001) и в подгруппе HR+ (ОШ 0,77; 95 % ДИ 0,65–0,9; p=0,001), тогда как при HR- различий не наблюдалось (ОШ 0,95; 95 % ДИ 0,81–1,11; p=0,497) [23]. Что касается выживаемости, то данные о прогностической роли статуса HER2-low противоречивы. Некоторые исследования показали, что при РМЖ с низким уровнем HER2 клинические исходы либо лучше [11, 24], либо хуже [25], чем при HER2-0 РМЖ. В то же время другие исследования не выявили существенных различий в выживаемости между этими двумя группами, особенно после поправки на статус гормональных рецепторов [26, 27]. Большой метаанализ, опубликованный в рамках ESMO 2023, который включал в себя более 1,5 млн пациенток, показал, что на ранних стадиях у пациенток с HER2-low статусом наблюдалось значительное улучшение ВБП (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,79–0,92, p<0,001) и ОВ (ОР 0,90, 95 % ДИ 0,85–0,95, p<0,001) по сравнению с HER2-0 когортой больных. Улучшение ОВ наблюдалось как в HR-положительных, так и в HR-отрицательных подгруппах с низким уровнем HER2, в то время как улучшение ВБП наблюдалось только в HR-положительной подгруппе. Статус HER2-low был достоверно связан с более низкой частотой полной ремиссии по сравнению со статусом HER2-0 как в общей популяции (ОШ 0,74, 95 % ДИ 0,62–0,88, p=0,001), так и в подгруппе HR-положительных пациенток (ОШ 0,77, 95 % ДИ 0,65–0,90, p=0,001). При метастатическом РМЖ с низким уровнем HER2 ОВ была выше, чем у пациенток с HER2-0 опухолями (ОР 0,94, 95 % ДИ 0,89–0,98, p=0,008), независимо от статуса HR. Существенных различий в ВБП не обнаружено [23]. Хотя метаанализ показал, что у пациенток с ранним РМЖ в подгруппе HR+ общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были выше, а у пациенток с метастатическим раком молочной железы выше была общая выживаемость, эти различия были незначительными и проявлялись не во всех HR-статусах. Имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать однозначный вывод, поэтому необходимо дальнейшее изучение прогностической роли статуса HER2-low.

Частота расхождения HER2 статуса в первичной опухоли и метастатических очагах, а также остаточной опухоли после НСТ достигает примерно 30 % [28–30]. Интересно, что расхождение HER2 статуса, определяемое на фоне проводимой терапии посредством этапных биопсий, составило до 50 % [31].

В литературе нет большого количества исследований, целью которых было бы определение прогностической роли конверсии HER2 статуса у пациенток с РМЖ. Однако есть данные, демонстрирующие, что у пациенток, HER2 статус которых претерпел изменения с низкого на нулевой, ВБП была значимо хуже, чем у пациенток с неизменным HER2-low статусом [32].

S. Kang et al. [33] показали, что у пациенток с конверсией HER2 из низкого уровня в нулевой ВБП и ОВ были лучше, чем у больных с постоянным нулевым уровнем HER2. Однако при отдельном анализе в зависимости от статуса HR существенных различий в показателях выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости не наблюдалось. В настоящее время из-за недостатка данных прогностическая роль перехода HER2 остается неизвестной.

Примечательно, что пациентки с HR+/HER2-0 РМЖ имеют более высокую вероятность перехода к HER2-low уровню, чем пациентки с HR-/ HER2-0 РМЖ как на ранних стадиях (ОШ 2,48; 95 % ДИ 1,62–3,87), так и на поздних стадиях (ОШ 2,66; 95 % ДИ 1,12–6,59; p=0,027), что подтверждает сильную связь между HR+ и HER2-low опухолями в биологии и то, что HR+ может влиять на изменения статуса HER2 [34].

### Диагностические сложности HER2-low/HER2-ultralow и воспроизводимость тестирования

Одной из существенных нерешенных проблем при верификации HER2-low и HER2-ultralow статуса остается низкая воспроизводимость иммуногистохимической оценки в диапазоне слабой экспрессии. Масштабное исследование, проведенное Коллегией американских патологов (*англ.* College of American Pathologists – CAP), включившее более 1 400 патологоанатомических лабораторий, а также исследование Йельского университета

с участием 18 патологов, анализировавших 170 биоптатов молочной железы, продемонстрировали низкий уровень межнаблюдательной согласованности. Для категорий IHC 0 и 1+ точность воспроизводимости составила всего 26 %, тогда как для диапазона 2+–3+ она достигала 58 %. Эти данные свидетельствуют о риске ошибочной стратификации пациенток к категории HER2-low и, как следствие, о потенциально неверном назначении таргетной терапии, ориентированной на данный подтип [35].

Несмотря на указанные трудности, предварительные результаты многоцентрового неинтервенционного ретроспективного исследования повторного тестирования HER2 (NCT04807595) внушают определенный оптимизм. В исследование включены 798 пациенток с местнораспространенным или метастатическим РМЖ, диагностированным в 2015–17 гг., у которых первоначально был установлен HER2-негативный статус (IHC 0, 1+ или 2+ без амплификации ERBB2). Повторная оценка HER2 была успешно выполнена у 786 пациенток и продемонстрировала соответствие с первоначальными результатами в 81,3 % случаев, что свидетельствует о приемлемой стабильности HER2-категоризации при соблюдении стандартов проведения исследования [36].

Критическим условием корректной интерпретации HER2-статуса является строгий контроль всех этапов тестирования в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP и клиническими рекомендациями Минздрава РФ. На преаналитическом этапе существенное влияние оказывают: время холодовой ишемии (оптимально не более 1 ч); длительность фиксации (24–48 ч для операционного материала и 8–12 ч для биопсий); тип фиксатора; применение декальцифицирующих реагентов при исследовании костных метастазов, способных снижать интенсивность ИГХ-реакции.

На аналитическом этапе затруднения возникают при наличии большого количества очагов карциномы *in situ*, которые часто являются HER2-положительными, при использовании некорректного титра антител (слишком сильное или слишком слабое разведение), при наличии краевых артефактов, цитоплазматического окрашивания, особенностей выбранной системы детекции, а также при внутриопухолевой гетерогенности экспрессии HER2. Все эти факторы могут приводить к некорректной оценке с последующим неверным определением категории HER2 [7].

### Антитело-лекарственные конъюгаты (ADC), применяемые в терапии рака молочной железы, включая HER2-low подтип

Классические анти-HER2 препараты, блокирующие сигнальный путь HER2 (например, трастузумаб и пертузумаб), не продемонстрировали клинической эффективности при раке молочной железы с низким уровнем экспрессии HER2. В крупном рандомизированном исследовании III фазы NSABP-B47, включившем 3 270 пациенток с HER2-low РМЖ, добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии не привело к улучшению онкологических исходов [37].

На этом фоне особое значение приобрели антитело-лекарственные конъюгаты (antibody-drug conjugates, ADC). Как уже отмечалось, на основании результатов исследования DESTINY-Breast04, продемонстрировавшего значимую клиническую эффективность и приемлемый профиль безопасности, 5 августа 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило трастузумаб-дерукстекан (T-DXd) для лечения неоперабельного или метастатического HER2-негативного РМЖ. Схожие по дизайну и результатам данные получены в исследовании DAISY, в котором авторы объясняют эффективность препарата у данных пациенток включением HER2-независимых механизмов. Данные обстоятельства окончательно закрепили T-DXd в качестве эффективного варианта терапии у данной категории больных [38]. Эти результаты стимулировали активную разработку целого спектра ADC, нацеленных как на HER2, так и на другие молекулярные мишени.

Трастузумаб-дуокармазин (SYD985) представляет собой ADC, включающий трастузумаб, дуокармицин и расщепляемый линкер. Дуокармицин связывается с ДНК, вызывая ее необратимое повреждение и гибель клетки. В исследовании III фазы TULIP применение трастузумаба-дуокармазина у ранее леченных пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ сопровождалось более высокой выживаемостью без прогрессирования (медиана 7,0 мес; ОР 0,64; p=0,002) по сравнению с химиотерапией по выбору врача [39]. Эффективность трастузумаба-дуокармазина была показана и у пациенток с HER2-low РМЖ: в исследовании I фазы у 49 больных с местнораспространенным или метастатическим HER2-low РМЖ (32 HR+ и 17 HR–) при медиане предшествующих линий химиотерапии 7 и 4 соответственно, частота объективного ответа (ЧОО) составила 28 и 40 % в подгруппах HR+/HER2-low и HR–/HER2-low [40].

Анти-HER2 ADC диситамаб ведотин (RC48-ADC), несущий в качестве полезной нагрузки монометилауристатин E (ингибитор микротрубочек), был исследован у 48 китайских пациенток с метастатическим HER2-low РМЖ. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 39,6 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 5,7 мес. В настоящее время проводится исследование III фазы, сравнивающее диситамаб ведотин с традиционной химиотерапией у пациенток с метастатическим HER2-low РМЖ, резистентным к стандартной химиотерапии (NCT05831878).

Другой ADC на основе монометилауристатина E, MRG002, продемонстрировал эффективность в исследовании II фазы у 56 пациенток с распространенным или метастатическим HER2-low РМЖ, где ЧОО составила 34,7 %, причем сопоставимые результаты получены как при IHC 1+, так и при IHC 2+ [41].

Многообещающие результаты получены при применении нового HER2-направленного ADC SHR-A1811, который, аналогично T-DXd, содержит в качестве полезной нагрузки производное ингибитора топоизомеразы I (SHR9265). В исследовании I фазы с участием 77 пациенток с метастатическим HER2-low РМЖ SHR-A1811 продемонстрировал ЧОО 49,4 % и 6-месячную выживаемость без прогрессирования у 63,8 % больных [42]. ADC изучается в рамках дальнейших клинических исследований II–III фаз в различных схемах и комбинациях у пациенток с HER2-low РМЖ (NCT05018676, NCT05792410, NCT05845138). Дизитамаб ведотин (DV), состоящий из гертузумаба (моноклонального антитела к HER2), монометилауристатина E (MMAE) и расщепляемого линкера, продемонстрировал противоопухолевую активность при HER2-положительном раке желудка в исследовании I фазы (NCT02881138), где ЧОО составила 21 % (12/57). Примечательно, что у пациенток с HER2 IHC 2+ без амплификации гена ERBB2 ЧОО достигла 35,7 % (5/14), что косвенно подтверждает возможность эффективности ADC и при более низких уровнях экспрессии HER2 [43].

Отдельного внимания заслуживают ADC, нацеленные на TROP2, которые действуют независимо от HER2-статуса. Сацитузумаб говитекан (СГ) – конъюгат моноклонального антитела к TROP2 и SN-38 (ингибитор топоизомеразы I), соединенных гидролизуемым линкером. В исследовании ASCENT у пациенток с тройным негативным РМЖ (ТНРМЖ), ранее получивших ≥2 линий химиотерапии, СГ продемонстрировал преимущество по сравнению с химиотерапией по выбору врача: медиана ВБП составила 5,6 *vs* 1,7 мес (ОР 0,41; p<0,001), медиана ОВ – 12,1 *vs* 6,7 мес (ОР 0,48; p<0,001) [44]. В подгрупповом анализе у 123 (26 %) пациенток опухоли относились к HER2-low, у 293 (62 %) – к HER2-0. В обеих подгруппах медиана ВБП и ОВ была значимо выше, чем в группе химиотерапии: ВБП – 6,2 *vs* 2,9 мес для HER2-low и 4,3 *vs* 1,6 мес для HER2-0; ОВ – 14,0 *vs* 8,7 мес и 11,3 *vs* 5,9 мес соответственно. Эти данные позволяют предположить, что эффективность СГ в значительной степени не зависит от HER2-статуса [45]. В исследовании TROPiCS-02 СГ продемонстрировал эффективность также у пациенток с HR+/HER2-негативным и ТНРМЖ, что послужило основанием для одобрения препарата FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения метастатического ТНРМЖ и HR+/HER2-негативного РМЖ [46].

Еще одним TROP2-направленным ADC является датопотамаб деруктекан (Dato-DXd) – препарат, включающий гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к TROP2 и деруктекан. В исследовании III фазы TROPION-Breast01 Dato-DXd продемонстрировал улучшение ВБП по сравнению с химиотерапией по выбору врача (медиана – 6,9 *vs* 4,9 мес; ОР 0,63; p<0,0001) среди пациенток с HR+/HER2-негативным метастатическим РМЖ (включая опухоли с низким уровнем HER2), ранее получавших 1–2 линии химиотерапии [47].

Зенокутузумаб представляет собой биспецифическое гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к HER2 и HER3. Препарат связывается с HER2 на поверхности опухолевых клеток и препятствует взаимодействию нейрегулина-1 (NRG1) с HER3, ингибируя фосфорилирование HER3 и последующую активацию онкогенных сигнальных путей [48]. В группе пациенток с HR+/HER2-low метастатическим РМЖ, прогрессировавших на фоне терапии ингибиторами CDK4/6, комбинация зенокутузумаба с эндокринотерапией продемонстрировала клиническую активность с частотой контроля заболевания (DCR) 45 % и приемлемым профилем безопасности [49]. В настоящее время проводится исследование II фазы по оценке эффективности зенокутузумаба в монорежиме и в комбинации с трастузумабом, винорелбином и эндокринотерапией у пациенток с HER2-положительным и HR+/HER2-low метастатическим РМЖ (NCT03321981).

Среди HER2-отрицательных опухолей выделяют группу, характеризуемую сверхнизкой экспрессией HER2 (HER2-ultra-low). Этот предполагаемый подтип рассматривается как дополнительная категория, потенциально подходящая для ADC-терапии. Иммуногистохимически он определяется как слабое/едва заметное неполное мембранное окрашивание менее чем в 10 % опухолевых клеток без амплификации гена ERBB2 при гибридизации *in situ* [50]. На конгрессе ASCO 2024 были представлены результаты исследования DESTINY-Breast06, в котором сравнивали эффективность T-DXd и терапии по выбору врача у пациенток с диссеминированным HR+ HER2-low/ultra-low РМЖ, ранее получавших только эндокринотерапию [51]. В исследование включили 866 пациенток, рандомизированных в две группы (1:1): T-DXd 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед (n=436) и терапия по выбору врача (капецитабин, наб-паклитаксел, паклитаксел; n=430). При медиане наблюдения 18,2 мес T-DXd увеличил медиану ВБП с 5,1 до 13,2 мес и снизил риск прогрессирования на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,74). Высокая эффективность сохранялась независимо от возраста, статуса HER2, предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 и таксанами, линии лечения и признаков эндокринорезистентности; частота объективного ответа составила 56,5 % при терапии T-DXd и 32 %

при терапии по выбору врача. В подгруппе HER2-ultra-low (n=152) медиана ВБП составила 13,2 мес в группе T-DXd против 4,9 мес в группе терапии по выбору врача (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,50–1,21), что подтверждает клиническую активность T-DXd и в этой когорте пациенток.

Высокая эффективность T-DXd при HER2-low и HER2-ultra-low РМЖ, вероятно, обусловлена так называемым эффектом «свидетеля» (bystander effect). После внутренней активизации комплекса «антитело-рецептор» линкер подвергается ферментативному расщеплению, высвобождая дерукстекан – низкомолекулярный, низкополярный, гидрофобный ингибитор топоизомеразы I, способный диффундировать через клеточные мембраны в межклеточный матрикс и проникать в соседние клетки, не экспрессирующие HER2. Дополнительно ферментативно расщепляемые линкеры могут разрушаться и в межклеточном пространстве под влиянием локальных pH-условий и протеаз, что усиливает распространение цитотоксического эффекта. Таким образом, T-DXd демонстрирует высокий противоопухолевый потенциал при гетерогенном HER2-статусе, что открывает возможности его применения не только при HER2-положительном, но и при HER2-low и HER2-ultralow раке молочной железы [52].

### Эндокринная терапия и ингибиторы CDK4/6 при HR+/HER2-low метастатическом РМЖ

Согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению рака молочной железы, при наличии экспрессии рецепторов эстрогенов базисом лекарственной терапии является эндокринотерапия, выбор которой определяется клиническими и биологическими особенностями заболевания. Подтип HR+/HER2-low не является исключением. Эффективность эндокринотерапии в этой когорте была проанализирована в многоцентровом китайском исследовании, где сравнивали монотерапию эндокринотерапией и ее комбинацию с ингибиторами CDK4/6 [53].

При использовании комбинированного режима (эндокринотерапия + CDK4/6i) значимых различий между подгруппами HER2-low и HER2-zero не выявлено: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 8,0 и 9,0 мес соответственно (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,64–1,30; p=0,65). Напротив, в группе пациенток, получавших только эндокринотерапию, подтип HER2-low продемонстрировал существенно более короткую медиану ВБП – 5,6 мес по сравнению с 17,0 мес у пациенток с HER2-zero (ОР 2,82; 95 % ДИ 1,34–5,93; p=0,0044). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении частоты объективного ответа: 10,5 % в подгруппе HER2-low против 40,0 % в группе HER2-zero (p=0,047). При этом существенных различий в общей выживаемости между группами не наблюдалось [53].

Сходные результаты были получены и в других исследованиях [54], что позволяет предположить, что низкий уровень экспрессии HER2 ассоциирован со сниженной эффективностью монотерапии эндокринотерапией, но не влияет на результативность комбинации эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2-отрицательным метастатическим РМЖ. Эти данные косвенно поддерживают гипотезу о наличии в когорте HER2-low механизмов первичной или приобретенной эндокринной резистентности.

Недавний крупный метаанализ позволил детализировать молекулярные основы эндокринной резистентности. Был описан ряд генетических альтераций, ассоциированных с формированием резистентности к эндокринотерапии: *CCNE2Amp, CTCFmut, ESR1mut, FOXA1mut/Amp, MYCAmp, NF1mut/del, TBX3mut, CCND1Amp, AURKAAmp* и др. [55]. Амплификация *FGFR1/2* и мутации *FGFR2* были идентифицированы как клинически значимые механизмы эндокринной резистентности за счет перепрограммирования рецептора эстрогена и активации сигнального пути MAPK, что было продемонстрировано примерно у 40 % пациенток в отдельных небольших когортах и подтверждено *in vitro* [56]. При этом амплификация *FGFR2* существенно чаще выявляется при метастатическом HER2-low РМЖ по сравнению с HER2-zero [57].

Показано, что амплификация *EGFR*, выступающего вышестоящим регулятором пути MAPK, встречается примерно в 1,7 % эндокринорезистентного метастатического РМЖ и, согласно доклиническим данным, обеспечивает резистентность как к эндокринотерапии, так и к CDK4/6i за счет активации *ERK* и *AKT* [58]. Кроме того, путь IGF1R рассматривается как один из механизмов ухода от гормональной зависимости при РМЖ *in vitro* за счет взаимодействия с EGFR [59]. Геномная характеристика HER2-low опухолей показала, что частота мутаций *PIK3CA* в ER-позитивных опухолях сопоставима независимо от HER2-статуса (HER2-low или HER2-zero). Однако среди ER+ метастатических опухолей с мутациями *PIK3CA* около 65 % относятся к HER2-low подтипу [59]. AKT является ключевым нижестоящим эффектором PI3K, и его гиперактивация приводит к эндокринной резистентности и снижению чувствительности к CDK4/6i *in vitro*. Мутации *AKT* значительно чаще выявляются при метастатическом HER2-low РМЖ по сравнению с HER2-zero. Аналогичные ассоциации показаны и для нарушений в генах *mTOR* и *PTEN* [59].

### Заключение

Введение категорий HER2-low и HER2-ultralow существенно изменило подход к стратификации больных раком молочной железы, ранее рассматривавшихся в рамках единой HER2-негативной группы. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств самостоятельного биологического

фенотипа, минимальная экспрессия HER2 приобретает терапевтическое значение благодаря появлению высокоэффективных антитело-лекарственных конъюгатов. Международный экспертный консенсус 2025 г. впервые формализовал критерии HER2-ultralow и подчеркнул необходимость стандартизации ИГХ-тестирования, что особенно важно в условиях высокой межнаблюдательной вариабельности в диапазоне 0–1+. HER2-low опухоли представляют собой клинически и молекулярно неоднородную группу: большинство из них относится к HR-положительному подтипу и нередко характеризуется изменениями, потенциально связанными с формированием эндокринорезистентности. Внутриопухолевая гетерогенность HER2 сохраняет существенное диагностическое значение и осложняет корректную интерпретацию результатов тестирования. Именно аналитические ограничения являются одним из ключевых препятствий для надежной идентификации пациенток, потенциально чувствительных к терапии ADC.

Появление трастузумаб-дерукстекана и других антитело-лекарственных конъюгатов принципиально изменило терапевтические возможности для пациенток с HER2-low и HER2-ultralow метастатическим РМЖ. Клиническая эффективность T-DXd, продемонстрированная в исследованиях DESTINY-Breast04 и DESTINY-Breast06, а также обнадеживающие результаты других конъюгатов подтверждают, что даже минимальная экспрессия HER2 может служить точкой приложения для терапии. В то же время остаются открытыми вопросы, касающиеся поиска надежных предикторов эффективности ADC, оптимального отбора пациенток и роли молекулярных механизмов устойчивости.

Таким образом, HER2-low и HER2-ultralow следует рассматривать прежде всего как аналитические категории, имеющие важное терапевтическое значение, но требующие дальнейшего уточнения с биологических позиций. Перспективы исследований включают улучшение воспроизводимости HER2-тестирования, изучение механизмов эндокринорезистентности при HR+/HER2-low подтипе, а также оценку эффективности новых ADC и их комбинаций с другими методами лечения. Дальнейшее развитие этих направлений позволит сформировать более точные стратегии лечения данной группы пациенток.

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. *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. *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. [*Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina MB, Frolova M.A.* Breast cancer. Malignant tumors. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01. EDN: KELJSW.

4. *Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members*. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011; 22(8): 1736–47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.

5. *Duffy M.J., Harbeck N., Nap M., Molina R., Nicolini A., Senkus E., Cardoso F.* Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). Eur J Cancer. 2017; 75: 284–98. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017.

6. *Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Виноградов И.Ю., Глатко С.Б., Горелик М.З., Завалишина Л.Э., Леенман Е.Е., Мационис А.Э., Петров С.В., Сазонов С.В.* 10 лет тестирования HER2-статуса рака молочной железы в России. Архив патологии. 2012; 74(5): 36. [*Frank G.A., Andreyeva Yu.Yu., Vinogradov I.Yu., Glatko S.B., Gorelik M.Z., Zavalishina L.E., Leenman E.E., Matsionis A.E., Petrov S.V., Sazonov S.V.* 10 years of testing of the HER2 status in breast cancer in Russia. Russian Journal of Archive of Pathology. 2012; 74(5): 36. (in Russia)]. EDN: PTTXAD.

7. *Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M., Hammond M.E.H., Hayes D.F., McShane L.M., Saphner T.J., Spears P.A., Allison K.H.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147(9): 993–1000. doi: 10.5858/arpa.2023-0950-SA.

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

9. *Tarantino P., Viale G., Press M.F., Hu X., Penault-Llorca F., Bardia A., Batistatou A., Burstein H.J., Carey L.A., Cortes J., Denkert C., Diéras V., Jacot W., Koutras A.K., Lebeau A., Loibl S., Modi S., Mosele M.F., Provenzano E., Pruneri G., Reis-Filho J.S., Rojo F., Salgado R., Schmid P., Schnitt S.J., Tolaney S.M., Trapani D., Vincent-Salomon A., Wolff A.C., Pentheroudakis G., André F., Curigliano G.* ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol. 2023; 34(8): 645–59. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.008.

10. *Rakha E.A., Tan P.H., van Bockstal M.R., Allison K.H., Brogi E., Callagy G., Cserni G., Jaffer S., Foschini M.P., Gobbi H., Kulka J., Li X., Provenzano E., Shaaban A.M., Tse G.M., Varga Z., Vincent-Salomon A., Yamaguchi R., Yang W., ElSheikh S., Bhargava R., De Brot M., Canas-Marques R., Marchiò C., Warren M.V., van Deurzen C.H.M., Mir Y., Deb R., Wen H., Ellis I.O., Schnitt S.J., Pinder S.E., Raymond W., Quinn C.; UK National Coordinating Committee of Breast Pathology, the Association of Breast Pathology, the European Working Group for Breast Screening Pathology and the International Society of Breast Pathology.* International Expert Consensus Recommendations for HER2 Reporting in Breast Cancer: Focus on HER2-Low and Ultralow Categories. Mod Pathol. 2026; 39(1): 100925. doi: 10.1016/j.modpat.2025.100925.

11. *Won H.S., Ahn J., Kim Y., Kim J.S., Song J.Y., Kim H.K., Lee J., Park H.K., Kim Y.S.* Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. Breast Cancer Res. 2022; 24(1): 22. doi: 10.1186/s13058-022-01519-x.

12. *Alves F.R., Gil L., Vasconcelos de Matos L., Baleiras A., Vasques C., Neves M.T., Ferreira A., Fontes-Sousa M., Miranda H., Martins A.* Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Low Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. Cureus. 2022; 14(2): e22330. doi: 10.7759/cureus.22330.

13. *Tarantino P., Jin Q., Tayob N., Jeselsohn R.M., Schnitt S.J., Vincuilla J., Parker T., Tyekucheva S., Li T., Lin N.U., Hughes M.E., Weiss A.C., King T.A., Mittendorf E.A., Curigliano G., Tolaney S.M.* Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. JAMA Oncol. 2022; 8(8): 1177–83. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2286.

14. *Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., Link T., Blohmer J.U., Just M., Wimberger P., Forberger A., Tesch H., Jackisch C., Schmatloch S., Reinisch M., Solomayer E.F., Schmitt W.D., Hanusch C., Fasching P.A., Lübbe K., Solbach C., Huober J., Rhiem K., Marmé F., Reimer T., Schmidt M., Sinn B.V., Janni W., Stickeler E., Michel L., Stötzer O., Hahnen E., Furlanetto J., Seiler .S, Nekljudova V., Untch M., Loibl S.* Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant

clinical trials. Lancet Oncol. 2021; 22(8): 1151–61. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.

15. *Buckley N.E., Forde C., McArt D.G., Boyle D.P., Mullan P.B., James J.A., Maxwell P., McQuaid S., Salto-Tellez M.* Quantification of HER2 heterogeneity in breast cancer-implications for identification of sub-dominant clones for personalised treatment. Sci Rep. 2016; 6: 23383. doi: 10.1038/srep23383.

16. *Perez E.A., de Haas S.L., Eiermann W., Barrios C.H., Toi M., Im Y.H., Conte P.F., Martin M., Pienkowski T., Pivot X.B., Burris H.A.3rd, Stanzel S., Patre M., Ellis P.A.* Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer. BMC Cancer. 2019; 19(1): 517. doi: 10.1186/s12885-019-5687-0.

17. *Marchiò C., Dell'Orto P., Annaratone L., Geyer F.C., Venesio T., Berrino E., Verdun di Cantogno L., Garofoli A., Rangel N., Casorzo L., dell'Aglio C., Gugliotta P., Trisolini E., Beano A., Pietribiasi F., Orlassino R., Cassoni P., Pich A., Montemurro F., Mottolese M., Vincent-Salomon A., Penault-Llorca F., Medico E., Ng C.K.Y., Viale G., Sapino A.* The Dilemma of HER2 Double-equivocal Breast Carcinomas: Genomic Profiling and Implications for Treatment. Am J Surg Pathol. 2018; 42(9): 1190–200. doi: 10.1097/PAS.0000000000001100.

18. *Di Cosimo S., Pizzamiglio S., Ciniselli C.M., Duroni V., Cappelletti V., De Cecco L., De Marco C., Silvestri M., De Santis M.C., Vingiani A., Paolini B., Orlandi R., Iorio M.V., Pruneri G., Verderio P.* A gene expression-based classifier for HER2-low breast cancer. Sci Rep. 2024; 14(1): 2628. doi: 10.1038/s41598-024-52148-7.

19. *Pavlenko I.A., Povilaitite P.E., Makarevich N.S., Kaciyaev V.Y., Petrov A.V.* Kharakteristika mutatsii gena PIK3CA pri rake molochnoi zhelezy s nizkim urovnem ekspressii belka Her2/neu Characteristics of PIK3CA gene mutations in Her2-low breast cancer. Arkh Patol. 2023; 85(4): 5–11. doi: 10.17116/patol2023850415.

20. *Fernandes I., Scorsato A., Kaliks R., Corpa M., Damasceno E., Schvartsman G.* Tumor-Infiltrating Lymphocytes in HER2-Low Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2023; 23(7): e470–e479. doi: 10.1016/j.clbc.2023.07.007.

21. *Baez-Navarro X., van den Ende N.S., Nguyen A.H., Sinke R., Westenend P., van Brakel J.B., Stobbe C., Westerga J., van Deurzen C.H.M.* HER2-low and tumor infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: Are they connected? Breast Cancer Res. 2024; 26(1): 41. doi: 10.1186/s13058-024-01783-z.

22. *van den Ende N.S., Smid M., Timmermans A., van Brakel J.B., Hansum T., Foekens R., Trapman A.M.A.C., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Jager A., Martens J.W.M., van Deurzen C.H.M.* HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-negative cases. Sci Rep. 2022; 12(1): 12974. doi: 10.1038/s41598-022-16898-6.

23. *Molinelli C., Jacobs F., Agostinetto E., Nader-Marta G., Ceppi M., Bruzzone M., Blondeaux E., Schettini F., Prat A., Viale G., Del Mastro L., Lambertini M., de Azambuja E.* Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open. 2023; 8(4): 101592. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101592.

24. *Li Y., Abudureheiyimu N., Mo H., Guan X., Lin S., Wang Z., Chen Y., Chen S., Li Q., Cai R., Wang J., Luo Y., Fan Y., Yuan P., Zhang P., Li Q., Ma F., Xu B.* In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. Front Oncol. 2022; 11: 774577. doi: 10.3389/fonc.2021.774577.

25. *Zattarin E., Presti D., Mariani L., Sposetti C., Leporati R., Menichetti A., Corti C., Benvenuti C., Fucà G., Lobefaro R., Ligorio F., Provenzano L., Vingiani A., Del Vecchio M., Griguolo G., Sirico M., Bernocchi O., Marra A., Zagami P., Agostinetto E., Jacobs F., Di Mauro P., Esposito A., Giorgi C.A., Lalli L., Boldrini L., Giacchetti P.P.B., Schianca A.C., Guarneri V., Pedersini R., Losurdo A., Zambelli A., Generali D., Criscitiello C., Curigliano G., Pruneri G., de Braud F., Dieci M.V., Vernieri C.* Prognostic significance of HER2-low status in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. NPJ Breast Cancer. 2023; 9(1): 27. doi: 10.1038/s41523-023-00534-1.

26. *Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Tinchon C., Petzer A., Balic M., Heibl S., Schmitt C., Zabernigg A.F., Egle D., Sandholzer M., Singer C.F., Roitner F., Hager C., Andel J., Hubalek M., Knauer M., Greil R.* Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. Breast Cancer Res. 2021; 23(1): 112. doi: 10.1186/s13058-021-01492-x.

27. *Jacot W., Maran-Gonzalez A., Massol O., Sorbs C., Mollevi C., Guiu S., Boissière-Michot F., Ramos J.* Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. Cancers (Basel). 2021; 13(23): 6059. doi: 10.3390/cancers13236059.

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

29. *Ma Y., Zhu M., Zhang J., Lv M., Chen X., Liu Z.* Prognostic value of the evolution of HER2-low expression after neoadjuvant chemotherapy. Cancer Res Treat. 2023; 55: 1210–21. doi: 10.4143/crt.2022.1633.

30. *Shang J., Sun X., Xu Z., Cai L., Liu C., Wu S., Liu Y.* Evolution and clinical significance of HER2-low status after neoadjuvant therapy for breast cancer. Front Oncol. 2023; 13: 1086480. doi: 10.3389/fonc.2023.1086480.

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

32. *Guan F., Ju X., Chen L., Ren J., Ke X., Luo B., Huang A., Yuan J.* Comparison of clinicopathological characteristics, efficacy of neoadjuvant therapy, and prognosis in HER2-low and HER2-ultralow breast cancer. Diagn Pathol. 2024; 19(1): 131. doi: 10.1186/s13000-024-01557-3.

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

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

35. *Fernandez A.I., Liu M., Bellizzi A., Brock J., Fadare O., Hanley K., Harigopal M., Jorns J.M., Kuba M.G., Ly A., Podoll M., Rabe K., Sanders M.A., Singh K., Snir O.L., Soong T.R., Wei S., Wen H., Wong S., Yoon E., Pusztai L., Reisenbichler E., Rimm D.L.* Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. JAMA Oncol. 2022; 8(4): 1–4. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7239.

36. *Viale G., Basik M., Niikura N., Tokunaga E., Brucker S., Penault-Llorca F., Hayashi N., Sohn J., Teixeira de Sousa R., Brufsky A.M., O'Brien C.S., Schmitt F., Higgins G., Varghese D., James G.D., Moh A., Livingston A., de Giorgio-Miller V.* Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. ESMO Open. 2023; 8(4): 101615. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101615.

37. *Fehrenbacher L., Cecchini R.S., Geyer C.E. Jr., Rastogi P., Costantino J.P., Atkins J.N., Crown J.P., Polikoff J., Boileau J.F., Provencher L., Stokoe C., Moore T.D., Robidoux A., Flynn P.J., Borges V.F., Albain K.S., Swain S.M., Paik S., Mamounas E.P., Wolmark N.* NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. J Clin Oncol. 2020; 38(5): 444–53. doi: 10.1200/JCO.19.01455.

38. *Mosele F., Deluche E., Lusque A., Le Bescond L., Filleron T., Pradat Y., Ducoulombier A., Pistilli B., Bachelot T., Viret F., Levy C., Signolle N., Alfaro A., Tran D.T.N., Garberis I.J., Talbot H., Christodoulidis S., Vakalopoulou M., Droin N., Stourm A., Kobayashi M., Kakegawa T., Lacroix L., Saulnier P., Job B., Deloger M., Jimenez M., Mahier C., Baris V., Laplante P., Kannouche P., Marty V., Lacroix-Triki M., Diéras V., André F.* Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. Nat Med. 2023; 29(8): 2110–20. doi: 10.1038/s41591-023-02478-2.

39. *Turner N., Saura C., Aftimos P., van den Tweel E., Oesterholt M., Koper N., Colleoni M., Kaczmarek E., Punie K., Song X., Armstrong A., Bianchi G., Stradella A., Ladoire S., Lim J.S.J., Quenel-Tueux N., Tan T.J., Escrivá-de-Romaní S., O'Shaughnessy J; TULIP Trial Investigators*. Trastuzumab Duocarmazine in Pretreated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer: An Open-Label, Randomized, Phase III Trial (TULIP). J Clin Oncol. 2025; 43(5): 513–23. doi: 10.1200/JCO.24.00529.

40. *Banerji U., van Herpen C.M.L., Saura C., Thistlethwaite F., Lord S., Moreno V., Macpherson I.R., Boni V., Rolfo C., de Vries E.G.E., Rottey S., Geenen J., Eskens F., Gil-Martin M., Mommers E.C., Koper N.P., Aftimos P.* Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. Lancet Oncol. 2019; 20(8): 1124–35. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.

41. *Qu F., Lu R., Wu X., Liu Q., Zha M., Li H., Yuan Y., Han Z., Cai D., Huang X., Yin Y., Li W.* Efficacy and safety of RC48-ADC in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a multicenter, real-world study. Front Oncol. 2024; 14: 1435485. doi: 10.3389/fonc.2024.1435485.

42. *Sun L., Jia X., Wang K., Li M.* Unveiling the future of breast cancer therapy: Cutting-edge antibody-drug conjugate strategies and clinical outcomes. Breast. 2024; 78: 103830. doi: 10.1016/j.breast.2024.103830.

43. *Skidmore L., Sakamuri S., Knudsen N.A., Hewet A.G., Milutinovic S., Barkho W., Biroc S.L., Kirtley J., Marsden R., Storey K., Lopez I., Yu W., Fang S.Y., Yao S., Gu Y., Tian F.* ARX788, a Site-specific Anti-HER2

Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates Potent and Selective Activity in HER2-low and T-DM1-resistant Breast and Gastric Cancers. Mol Cancer Ther. 2020; 19(9): 1833–43. doi: 10.1158/1535-7163.

44. *Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri LM., Rugo H.S; ASCENT Clinical Trial Investigators*. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021; 384(16): 1529–41. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.

45. *Bardia A., Rugo H.S., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Kalinsky K., Cortés J., Shaughnessy J.O., Diéras V., Carey L.A., Gianni L., Piccart-Gebhart M., Loibl S., Yoon O.K., Pan Y., Hofsess S., Phan S.C., Hurvitz S.A.* Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. J Clin Oncol. 2024; 42(15): 1738–44. doi: 10.1200/JCO.23.01409.

46. *Rugo H.S., Bardia A., Marmé F., Cortes J., Schmid P., Loirat D., Trédan O., Ciruelos E., Dalenc F., Pardo P.G., Jhaveri K.L., Delaney R., Fu O., Lin L., Verret W., Tolaney S.M.* Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022; 40(29): 3365–76. doi: 10.1200/JCO.22.01002.

47. *Bardia A., Jhaveri K., Im S.A., Pernas S., De Laurentiis M., Wang S., Martínez Jañez N., Borges G., Cescon D.W., Hattori M., Lu Y.S., Hamilton E., Zhang Q., Tsurutani J., Kalinsky K., Rubini Liedke P.E., Xu L., Fairhurst R.M., Khan S., Denduluri N., Rugo H.S., Xu B., Pistilli B.; TROPION-Breast01 Investigators.* Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. J Clin Oncol. 2025; 43(3): 285–96. doi: 10.1200/JCO.24.00920.

48. *Schram A.M., Odintsov I., Espinosa-Cotton M., Khodos I., Sisso W.J., Mattar M.S., Lui A.J.W., Vojnic M., Shameem S.H., Chauhan T., Torrisi J., Ford J., O'Connor M.N., Geuijen C.A.W., Schackmann R.C.J., Lammerts van Bueren J.J., Wasserman E., de Stanchina E., O'Reilly E.M., Ladanyi M., Drilon A., Somwar R.* Zenocutuzumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, Is Effective Therapy for Tumors Driven by NRG1 Gene Rearrangements. Cancer Discov. 2022; 12(5): 1233–47. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1119.

49. *Fontana E., Torga G., Fostea R., Cleator S., Wasserman E., Murat A., Arkenau H.T.* Sustained Tumor Regression With Zenocutuzumab, a Bispecific Antibody Targeting Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 Signaling, in *NRG1* Fusion-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After Progression on a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor. JCO Precis Oncol. 2022; 6: e2100446. doi: 10.1200/PO.21.00446.

50. *Sajjadi E., Venetis K., Ivanova M., Fusco N.* Improving HER2 testing reproducibility in HER2-low breast cancer. Cancer Drug Resist. 2022; 5: 882–88. doi: 10.20517/cdr.2022.29.

51. *Bardia A., Hu X., Dent R., Yonemori K., Barrios C.H., O'Shaughnessy J.A., Wildiers H., Pierga J.Y., Zhang Q., Saura C., Biganzoli L., Sohn J., Im S.A., Lévy C., Jacot W., Begbie N., Ke J., Patel G., Curigliano G.; DESTINY-Breast06 Trial Investigators.* Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2024; 391(22): 2110–22. doi: 10.1056/NEJMoa2407086.

52. *Trastuzumab Deruxtecan* Is Effective in HER2-Low Breast Cancer. Cancer Discov. 2020; 10(4): 488. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2020-030.

53. *Wu Y., Mo H., Xu H., Wang Y., Wang J., Ma F., Xu B.* Impact of HER2-low expression on the efficacy of endocrine therapy with or without CDK4/6 inhibitor in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: A prospective study. Thorac Cancer. 2024; 15(12): 965–73. doi: 10.1111/1759-7714.15282.

54. *Carlino F., Diana A., Ventriglia A., Piccolo A., Mocerino C., Riccardi F., Bilancia D., Giotta F., Antoniol G., Famiglietti V., Feliciano S., Cangiano R., Lobianco L., Pellegrino B., De Vita F., Ciardiello F., Orditura M.* HER2-Low Status Does Not Affect Survival Outcomes of Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Undergoing First-Line Treatment with Endocrine Therapy plus Palbociclib: Results of a Multicenter, Retrospective Cohort Study. Cancers (Basel). 2022; 14(20): 4981. doi: 10.3390/cancers14204981.

55. *Yayli G., Tokofsky A., Nayar U.* The intersection of the HER2-low subtype with endocrine resistance: the role of interconnected signaling pathways. Front Oncol. 2024; 14: 1461190. doi: 10.3389/fonc.2024.1461190.

56. *Mao P., Cohen O., Kowalski K.J., Kusiel J.G., Buendia-Buendia J.E., Cuoco M.S., Exman P., Wander S.A., Waks A.G., Nayar U., Chung J., Freeman S., Rozenblatt-Rosen O., Miller V.A., Piccioni F., Root D.E., Regev A., Winer E.P., Lin N.U., Wagle N.* Acquired FGFR and FGF Alterations Confer Resistance to Estrogen Receptor (ER) Targeted Therapy in ER+ Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020; 26(22): 5974–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3958.

57. *Tarantino P., Gupta H., Hughes M.E., Files J., Strauss S., Kirkner G., Feeney A.M., Li Y., Garrido-Castro A.C., Barroso-Sousa R., Bychkovsky B.L., DiLascio S., Sholl L., MacConaill L., Lindeman N., Johnson B.E., Meyerson M., Jeselsohn R., Qiu X., Li R., Long H., Winer E.P., Dillon D., Curigliano G., Cherniack A.D., Tolaney S.M., Lin N.U.* Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-0 breast cancer. Nat Commun. 2023; 14(1): 7496. doi: 10.1038/s41467-023-43324-w.

58. *Belli S., Esposito D., Ascione C.M., Messina F., Napolitano F., Servetto A., De Angelis C., Bianco R., Formisano L.* EGFR and HER2 hyper-activation mediates resistance to endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. Cancer Lett. 2024; 593: 216968. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216968.

59. *Razavi P., Chang M.T., Xu G., Bandlamudi C., Ross D.S., Vasan N., Cai Y., Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Jonsson P., Penson A., Shen R., Pareja F., Kundra R., Middha S., Cheng M.L., Zehir A., Kandoth C., Patel R., Huberman K., Smyth L.M., Jhaveri K., Modi S., Traina T.A., Dang C., Zhang W., Weigelt B., Li B.T., Ladanyi M., Hyman D.M., Schultz N., Robson M.E., Hudis C., Brogi E., Viale A., Norton L., Dickler M.N., Berger M.F., Iacobuzio-Donahue C.A., Chandarlapaty S., Scaltriti M., Reis-Filho J.S., Solit D.B., Taylor B.S., Baselga J.* The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. Cancer Cell. 2018; 34(3): 427–38. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

Поступила/Received 16.12.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 10.02.2026
Принята к публикации/Accepted 13.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Черняков Александр Алексеевич,** младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6269-5998. ORCID: 0000-0003-0829-0340.

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Вторушин Сергей Владимирович:** концепция и дизайн обзора, формирование структуры статьи, критический анализ содержательной части, итоговая научная редактура.

**Черняков Александр Алексеевич:** поиск и систематизация литературных данных, подготовка первоначального варианта рукописи, редактирование текста и оформление списка литературы.
**Таширева Любовь Александровна:** участие в разработке дизайна исследования, анализ литературных данных, научная корректура текста.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*
***Конфликт интересов***
*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Sergey V. Vtorushin,** MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of General and Molecular Pathology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.
**Aleksandr A. Chernyakov,** MD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0829-0340.
**Liubov A. Tashireva,** MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Sergey V. Vtorushin:** conception and design of the review, development of the manuscript structure, critical analysis of the content, final scientific editing.
**Aleksandr A. Chernyakov:** literature search and data systematization, preparation of the initial manuscript draft, text editing and formatting of the reference list.
**Liubov A. Tashireva:** contribution to the study design, analysis of literature, scientific revision of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***
*This study required no funding.*
***Conflict of interests***
*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-146-154
УДК: 616.74-007.23:616-006

CC BY 4.0

Для цитирования: *Березникова Д.А., Станоевич У.С.* Биохимические маркеры метаболизма скелетных мышц, клиническое значение в онкологии: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 146–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-146-154
For citation: *Bereznikova D.A., Stanoevich U.S.* Biochemical markers of skeletal muscle metabolism and their clinical signifiance in oncology: a literature review. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 146–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-146-154

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОНКОЛОГИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Д.А. Березникова[1,2], У.С. Станоевич[1,2]**

[1]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
[2]ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»
Министерства здравоохранения Курской области
Россия, 305524, г. Курск, ул. Елисеева, 1

**Аннотация**

**Цель исследования –** проанализировать современную литературу о подходах к оценке биохимических маркеров метаболизма скелетных мышц, определить перспективные направления исследований в данной области, обозначить возможные терапевтические стратегии. **Материал и методы.** Поиск литературы для подготовки обзора осуществлен по базам данных Web of Science, Scopus, Medline, the Cochrane library, РИНЦ, Pubmed. В ходе поиска проанализировано 146 источников, из них в обзор включено 47 публикаций за период 2010–2025 гг. **Результаты.** Анализ научной литературы позволил выделить 4 ключевых протеолитических каскада, участвующих в развитии саркопении у онкологических пациентов: убиквитин-протеасомный, аутофагический, кальпаин-зависимый и каспазозависимый. Особое внимание уделено прогностической роли биохимических маркеров, включая экспрессию MuRF1 и Atrogin-1, уровни цитокинов и цистатина С. Обнаружена высокая прогностическая значимость соотношения креатинин/цистатин С в оценке риска токсичности противоопухолевой терапии и смертности. Выявлены перспективные молекулярные мишени для таргетной терапии: AMPK, сигнальные каскады IGF-1/AKT/mTOR и транскрипционный фактор NF-kB. **Заключение.** Саркопения при онкологических заболеваниях обусловлена сложными и взаимосвязанными молекулярными механизмами, включающими как деградацию белка, так и нарушение регенерации мышечной ткани. Использование биохимических маркеров и таргетных вмешательств открывает перспективы для персонализированной диагностики и терапии. Необходимы дальнейшие клинические исследования для валидации биомаркеров и оценки эффективности новых терапевтических стратегий, направленных на предотвращение мышечной атрофии у онкологических больных.

**Ключевые слова: саркопения, мышечная атрофия, убиквитин-протеасомный путь, аутофагия, кальпаин-зависимая деградация, каспазозависимый путь, маркеры саркопении, терапевтические мишени, протеолитический каскад, кахексия.**

# BIOCHEMICAL MARKERS OF SKELETAL MUSCLE METABOLISM AND THEIR CLINICAL SIGNIFIANCE IN ONCOLOGY: A LITERATURE REVIEW

**D.A. Bereznikova[1,2] U.S. Stanoevich[1,2]**

[1]Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia
3, Karl Marx St., Kursk, 305004, Russia
[2]G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center
1, Eliseeva St., Kursk, 305524, Russia

**Березникова Дарья Александровна,** darya.bereznikova@yandex.ru

**Abstract**

**Objective:** to analyze current approaches to the assessment of biochemical markers of skeletal muscle metabolism, to identify promising research directions in this field, and to outline potential therapeutic strategies. **Material and Methods.** The literature search for the preparation of the review was conducted using the Web of Science, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library, RSCI, and PubMed databases. A total of 146 sources were analyzed, of which 47 scientific publications were selected. The review includes studies published between 2010 and 2025. **Results.** Sarcopenia in cancer patients involves four key proteolytic cascades: the ubiquitin–proteasome pathway, autophagic pathway, calpain-dependent pathway, and caspase-dependent pathway. Particular attention was given to the prognostic role of biochemical markers, including muscle-specific E3 ligases (MuRF1, Atrogin-1), inflammatory cytokines, and cystatin C. A high prognostic value of the creatinine-to-cystatin C ratio was demonstrated for assessing the risk of anticancer therapy toxicity and mortality. Promising molecular targets, such as AMPK, IGF-1/AKT/mTOR, and the NF-κB, were identified for targeted therapy. **Conclusion.** Sarcopenia in cancer arises from complex and molecular mechanisms, including both protein degradation and impaired muscle tissue regeneration**.** The use of biochemical markers and targeted interventions opens up prospects for precise, personalized medicine, enabling earlier diagnosis, accurate prognosis, and tailored treatments. Further clinical studies are required to validate biomarkers and evaluate the effectiveness of novel therapeutic strategies aimed at preventing muscle atrophy in cancer patients.

**Key words: sarcopenia, muscle atrophy, ubiquitin–proteasome pathway, autophagy, calpain-dependent degradation, caspase-dependent pathway, sarcopenia markers, therapeutic targets, proteolytic cascade, cachexia.**

## Введение

Изменение метаболизма скелетных мышц играет ключевую роль в патогенезе онкопатологий многих локализаций, особенно в контексте саркопении и раковой кахексии [1–3]. Биохимические маркеры, отражающие метаболическую активность и повреждение мышечной ткани, могут служить важными индикаторами состояния пациента, а также помогают в прогнозировании нежелательных эффектов терапии, исходов лечения.

Среди наиболее изученных показателей особое место занимают миокины (иризин, интерлейкин-6, интерлейкин-15), кахектические факторы (фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкин-1), протеинмобилизирующий фактор, липид-мобилизирующий фактор, маркеры энергетического метаболизма (лактат, креатинкиназа, аденозинмонофосфат – активируемая протеинкиназа) [4–11]. Ученые отмечают ключевую роль аутофагии в поддержании гомеостаза мышечной ткани [12–16]. В настоящее время публикуется все больше данных о прогностической роли цистатина С и соотношения кретинин/цистатин С в отношении нежелательных эффектов лечения, клинических исходов [17–19].

Сложная молекулярная структура взаимодействия катаболических и анаболических механизмов, регулирующих гомеостаз скелетных мышц, а также отсутствие единых подходов к оценке и коррекции сниженного мышечного статуса у пациентов с онкопатологией ставят перед клиницистами научно-практическую задачу поиска оптимального алгоритма диагностики, новых терапевтических стратегий в данном направлении.

**Цель исследования** – проанализировать современную литературу о подходах к оценке биохимических маркеров метаболизма скелетных мышц, определить перспективные направления исследований в данной области, обозначить возможные терапевтические стратегии.

## Эволюция понятия «саркопения» и современные аспекты снижения мышечного статуса у онкологических пациентов

С 1980-х гг. исследователи начали все чаще отмечать, что снижение мышечной массы у пожилых людей оказывает значительное влияние на их подвижность, риск падений и общее качество жизни. Однако для описания этого феномена не существовало четкой терминологии. И. Розенберг предложил термин «саркопения» (от греческих слов «sarx» – мясо и «penia» – утрата или потеря), чтобы акцентировать внимание на утрате мышечной ткани как ключевом аспекте возрастных изменений [20]. Работы И. Розенберга вдохновили множество исследователей в области геронтологии, и в 2010 г. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей впервые предложила диагностические критерии саркопении, включающие: оценку мышечной массы, мышечной силы, функциональной производительности [21].

Одним из фундаментальных исследований в области сниженного мышечного статуса онкологических пациентов является работа L. Martin et al. (2013) [1], которые отметили, что саркопения является ключевым предиктором низкой выживаемости, независимо от индекса массы тела пациентов. Исследование C.M. Prado et al. [2] выявило значительные различия в компонентном составе тела, акцентируя внимание на саркопеническом ожирении, где истощение мышц может быть скрыто избыточной жировой массой, что препятствует своевременной диагностике саркопении. Средняя

общая выживаемость пациентов с саркопеническим ожирением составила 11,3 мес, тогда как у пациентов без саркопении – 21,6 мес (p<0,001). Выявлена тяжелая токсичность (3–4 степени, а именно, лейкопения, нейтропения) у 55 % пациентов с саркопеническим ожирением, по сравнению с 23 % пациентов без саркопении (p=0,004).

В настоящее время опубликованы данные, что не только саркопения, но и миостеатоз является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости онкологических пациентов. В систематическом обзоре и метаанализе В.К. Лядова и соавт. (2022) [3] подробно рассматриваются методологические аспекты диагностики миостеатоза и его клиническое значение. Авторы анализируют различные диагностические критерии и подчеркивают гетерогенность исследований, связанную с этническими различиями и используемыми пороговыми значениями.

Относительно недавние исследования доказывают, что снижение мышечной массы связано не только с процессом старения и зачастую имеет патологический характер. Патогенез снижения мышечного статуса является мультимодальным процессом, ключевыми факторами которого являются: снижение физической активности, нарушение питания и дефицит белкового компонента, гормональный дисбаланс анаболических и катаболических гормонов, наличие хронических заболеваний и воспалительного процесса, инсулинорезистентность. Вышеописанные факторы, взаимодействуя между собой, создают «порочный круг», который ускоряет прогрессирование саркопении [22].

Одной из причин сниженного мышечного статуса в настоящее время принято считать нарушение питания. Европейским сообществом по клиническому питанию и метаболизму в 2017 г. представлена новая классификация, которая включает различные типы недостаточности: саркопения и синдром старческой астении (frailty syndrome), избыточное питание, включая саркопеническое ожирение, недостаточное питание (истощение при заболеваниях и травмах, истощение при голодании, истощение при расстройствах аппетита), нарушение обмена микронутриентов [23, 24].

**Патогенетические аспекты саркопении**

К вторичной (патологической) саркопении приводят 4 основных механизма, в результате которых происходит усиленная потеря мышечного белка: убиквитин-протеасомный, лизосомально-аутофагальный, кальций-зависимый, каспазозависимый (семья протеолитических энзимов – каспаза-3, М-кальпаин, катепсин L) [25].

Длительное время аутофагия рассматривалась преимущественно как негативная реакция организма на стрессовое состояние, приводящая к катаболизму мышечных волокон и истощению мышечной ткани. Однако в настоящее время выдвигается гипотеза, что клеточная аутофагия является защитным механизмом поддержания состояния скелетных мышц. I. Vanhorebeek et al. [12] рассматривают аутофагию как механизм поддержания клеточного гомеостаза, который играет важную роль в удалении поврежденных органелл, белков и предотвращении апоптоза. Однако в биоптатах мышечной и печеночной ткани критически больных пациентов была выявлена значительно сниженная экспрессия белков, ключевых регуляторов аутофагии. Пациенты с наиболее выраженным подавлением процесса аутофагии имели повышенный риск органной недостаточности и большую частоту летальных исходов. Снижение процесса клеточной аутофагии также коррелировало с худшим функциональным восстановлением у выживших пациентов.

В 2009 г. E. Masiero et al. [13] обнаружили, что при блокировке гена аутофагии (Atg7) наблюдается выраженная атрофия мышц (расширение саркоплазматического ретикулума, появление атипичных гигантских митохондрий, нарушенная организация саркомеров). У мышей с дефектами аутофагии наблюдалось уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон на 20 %, а также значительное снижение силы сокращения (p<0,001). Электронная микроскопия выявила аномальные мембранные структуры и крупные агрегаты белков, положительные на субстраты аутофагии (белок p62, убиквитин). Относительно недавние исследования подтверждают гипотезу, что нарушение аутофагического пути может быть одной из причин возрастной саркопении, миопатий и других заболеваний, сопровождающихся потерей мышечной массы.

I. Vanhorebeek et al. (2011) [14] исследовали влияние нарушения процесса аутофагии у пациентов, длительно находящихся в реанимации. Биоптаты скелетных мышц и печени были получены у пациентов во время плановых хирургических вмешательств (абдоминальных операций) и с последующим использованием методов электронной микроскопии и иммуноблоттинга белков. Целью было определение активности аутофагии по ключевым маркерам LC3-I, LC3-II, p62/SQSTM1 и признакам митофагии. Результаты показали, что у пациентов, несмотря на активацию транскрипционных регуляторов, не происходило должного созревания аутофагосом: отсутствовало увеличение LC3-II, накапливался p62, что указывает на нарушение активации процесса аутофагии. Эти изменения сопровождались накоплением поврежденных митохондрий и белков в клетках печени и мышцах, что, по мнению авторов, усугубляет тканевые повреждения и способствует полиорганной недостаточности.

Относительно недавние исследования показывают, что в клетке существует несколько путей деградации и элиминации клеточных компонентов,

основными являются два механизма – процесс аутофагии, играющий роль при длительном воздействии стресс-факторов на клетку; убиквитин-протеасомный, активирующийся преимущественно на ранних этапах стресса [26]. Нарушение процесса аутофагии может стать толчком к развитию саркопении. В течение времени в мышечных тканях происходит накопление «дефектных» митохондрий, субстратов клеточного оксидативного стресса, что приводит к повреждению мышечных белков, апоптозу, нарушению регенеративной способности клеток [27, 28].

Процесс аутофагии включает 5 этапов: зарождение фагофора, удлинение его мембраны, захват мишеней, образование аутофагосомы и ее слияние с лизосомой для деградации содержимого. Формирование аутофагосом регулируется комплексом ULK1 (инициирующая аутофагию киназа 1), который активируется AMPK (5'-активированной аденозинмонофосфатпротеинкиназой) и подавляется mTORC1 (мишень рапамицина млекопитающих). Белки Beclin-1 (беклин-1) и Vps34 (вакуолярный белок – сортировщик 15/34) способствуют образованию фагофора. Удлинение мембраны обеспечивается убиквитин-подобными системами. Аутофагосомы транспортируются к лизосомам по микротрубочкам, взаимодействуя с моторными белками. Также в процессах аутофагии может участвовать актиновый цитоскелет [15, 16, 29–31].

В настоящее время ключом к разработке терапии, направленной на восстановление мышечной массы и функции, является таргетная коррекция нарушений транскрипционной регуляции аутофагии в скелетной мышце (транскрипционные факторы – FoxO3,TFEB, TFE3, ATF4, NF-kB); использование интервенционных стратегий, способствующих восстановлению метаболического гомеостаза скелетных мышц (применение рапамицина) [32–34]. Несмотря на то, что исследования показывают перспективность модуляции аутофагии и митофагии при мышечной дистрофии, все эти подходы пока остаются на стадии лабораторных или ранних клинических испытаний и не используются в клинической практике.

**Синдром анорексии-кахексии**

Кахексия – это выраженное истощение (индекс массы тела <17 кг/м$^2$), сопровождающееся снижением мышечного статуса, жирового компонента, которое приводит к полиорганным нарушениям, увеличивая частоту послеоперационных осложнений, влияет на выживаемость и исходы лечения [25]. При наличии вышеописанных состояний, отсутствии снижения индекса массы тела (ИТМТ) менее 17 кг/м$^2$ диагностируется прекахексия. В течении и прогрессировании кахексии выделяют три стадии: прекахексия, выраженная кахексия, необратимая кахексия [25]. Данные патологические состояния выявляются у пациентов с различными злокачественными новообразованиями: опухолями желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, головы и шеи, молочной железы, предстательной железы, кроветворной системы [25, 35]. В основе патогенеза вышеописанного состояния лежит действие цитокиновых (синоним кахектических) факторов (TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-γ). Фактор ИЛ-6, лейкемический ингибирующий фактор, онкостатин М активируют сигнальный путь JAK/STAT3, что способствует разрушению миофибрильных белков (актин, миозин), стимулирует гормон-чувствительную липазу, вызывая распад триацилглицеролов, увеличивая экспрессию β3-адренергических рецепторов, активируя липолиз и дальнейшие потери жировой ткани. Активация STAT3 приводит к усиленной продукции ИЛ-6, TNF-α, ИЛ-1β, создавая «порочный круг», угнетая анаболические пути [4–6].

Ключевую роль в отношении увеличения мышечной массы играет путь, активируемый инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1), который связывается с рецептором на поверхности мышечных клеток, что приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) с последующей активацией Akt (или протеинкиназа B, PKB). В свою очередь, активация Akt запускает анаболический каскад: стимулирует путь mTORC1, ускоряет транспорт глюкозы в мышечные клетки, блокирует транскрипцию убиквитиновых лигаз [11]. В настоящее время Akt рассматривается как центральный узел регуляции катаболических и анаболических процессов в мышечной ткани. Гиперактивация Akt (например, из-за постоянного стимулирования mTORC1) может быть причиной инсулинрезистентности, митохондриальной дисфункции, раннего «старения» мышечной ткани. Недостаточная активность Akt (при саркопении, раковой кахексии) приводит к ускоренной потере мышечной массы. Ряд исследований показывают, что миостатин ингибирует фосфорилирование Akt, нарушая передачу сигналов через путь IGF-1/PI3K/Akt. В результате увеличивается уровень активного фактора FoxO, приводя к активации генов, связанных с атрофией [10, 11]. В настоящее время фармакологическая активация Akt рассматривается как стратегия лечения мышечной атрофии и дистрофии.

Существуют данные о взаимосвязи уровня цитокинов и грелин-лептиновой системы. Грелин представляет собой гормон, опосредующий стимуляцию высвобождения соматотропина, который экспрессируется преимущественно клетками слизистой оболочки желудка, усиливая чувство голода. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α) коррелируют с пониженным уровнем лептина в плазме крови онкологических пациентов [36–38].

Также известна роль липидмобилизирующего фактора (ЛМФ) в отношении синдрома анорексии-

кахексии. Недавние исследования установили, что ЛМФ является одним из ключевых факторов, ответственных за потерю липидов у онкологических пациентов. ЛМФ увеличивает уровень циклического аденозинмонофосфата в адипоцитах, что приводит к активации гормон-чувствительной липазы и усилению липолиза, усугубляя энергетические потери [39, 40].

Опубликованы данные о роли протеин-мобилизирующего фактора (ПИФ) в развитии саркопении [7, 41]. Первые исследования этого белка проводили на мышах, данные опубликованы в 1993 г. Были описаны механизмы деградации мышечных белков у животных с экспериментальной моделью кахексии, вызванной аденокарциномой. M.J. Tisdale et al. (2002) опубликовали данные о белке молекулярной массой около 24 кДа, который обладает специфической гликопротеиновой структурой. ПИФ был выделен в крови онкологических пациентов с кахексией и отсутствовал у пациентов без потери массы тела. Современные исследования подтверждают и расширяют гипотезу индуцирующего действия ПИФ на деградацию мышечных белков через убиквитин-протеасомный путь, повышая экспрессию специфических протеасомных субъединиц, усиливая убиквитиновую конъюгацию в мышечных клетках [7, 41].

Кальций-зависимый путь деградации мышечного белка играет одну из ключевых ролей в регуляции протеолиза в скелетных мышцах через кальпаины (CAPN1, CAPN2) – (семейство кальций-зависимых цистеиновых протеаз) и связан с развитием кахексии, саркопении и других дегенеративных заболеваний скелетно-мышечной системы. Этот процесс регулируется кальпаиновым протеолитическим каскадом и взаимодействует с убиквитин-протеасомной системой и процессом аутофагии. Повышенная концентрация внутриклеточного кальция активирует кальпаины, способствуя протеолизу ключевых структурных белков мышечной ткани (десмин, тропонин, тропомиозин, фокальные адгезионные белки), что приводит к ослаблению миофибрилл, нарушению уровня актин-миозинового взаимодействия, дестабилизации сарколеммы. Вышеописанные белки распознаются убиквитиновыми лигазами, метятся убиквитином и утилизируются в ходе убиквитин-протеасомной деградации посредством 26S протеасомы, где они разрушаются до коротких пептидных фрагментов. Также кальпаины повреждают ключевые регуляторы аутофагии, способствуя накоплению дефектных белков, снижая регенеративную активность мышечной ткани [8, 42, 43]. Катаболические пути миопатий, возможные терапевтические точки лечения представлены на рис. 1. Убиквитин-протеасомный путь (отмечен фиолетовым цветом) запускается в ответ на воспаление, окислительный стресс и энергетический дефицит (катаболические стимулы). Ключевым звеном является транскрипционный фактор FOXO (центральный транскрипционный фактор), активирующий гены MuRF1 и Atrogin-1, кодирующие убиквитиновые лигазы, которые «помечают» мышечные белки для разрушения. Одновременно энергетический стресс активирует AMPK, который подавляет mTORC1 (мультибелковый комплекс, регулятор синтеза белка, подавления аутофагии) и запускает лизосомально-аутофагический (отмечен зеленым цветом) протеолиз через киназы ULK1/2 (ключевые киназы, инициирующие процесс аутофагии). При воспалении и стрессе эндоплазматического ретикулума усиливается каспазозависимый путь (отмечен синим цветом): через рецепторы TNF-α активируются каспазы 3, 8 и 9, способствующие апоптозу. Повышение внутриклеточного кальция, характерное для саркопении, активирует кальпаины – протеазы, расщепляющие белки и дополнительно усиливающие апоптоз (кальций-зависимый путь, отмечен коричневым цветом). Данные механизмы функционируют согласованно, взаимно усиливая эффект мышечной атрофии.

**Прогностическая роль цистатина С**

Цистатин С – низкомолекулярный белок (~13 кДа), который принадлежит к семейству цистатинов, ингибиторов цистеиновых протеаз. Он играет ключевую роль в регуляции активности цистеиновых протеаз, таких как катепсины B, H и L, которые участвуют в деградации белков, ремоделировании тканей в воспалительных процессах. В нормальных условиях цистатин С регулирует активность катепсинов, предотвращая неконтролируемую деградацию белков. В патологических условиях (воспалительный процесс, онкопатология) дисбаланс между уровнем цистатина С и активностью катепсинов может приводить к разрушению белков внеклеточного матрикса, нарушая тканевый гомеостаз [44].

В настоящее время поступает все больше данных о роли цистатина С и соотношения креатинин/цистатин С в прогнозировании клинических исходов, токсических осложнений и оценке состояния онкологических больных [17–19, 45]. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, с токсичностью противоопухолевого лечения grade ≥3 выявлено снижение соотношения креатинин/цистатин С (Cr/CysC). Пациенты с низким соотношением креатинина к цистатину С имели повышенный риск токсичности, особенно при применении платиносодержащих схем химиотерапии [46]. C.Y. Jung et al. [17] опубликовали данные о связи низкого соотношения Cr/CysC с увеличением риска смерти на 34 % (HR=1,34, 95 % CI 1,15–1,58, p<0,001).

Низкий уровень Cr/CysC является прогностическим маркером для пациентов с колоректальным раком. Получены данные, иллюстрирующие отрицательную корреляцию между низким Cr/CysC и

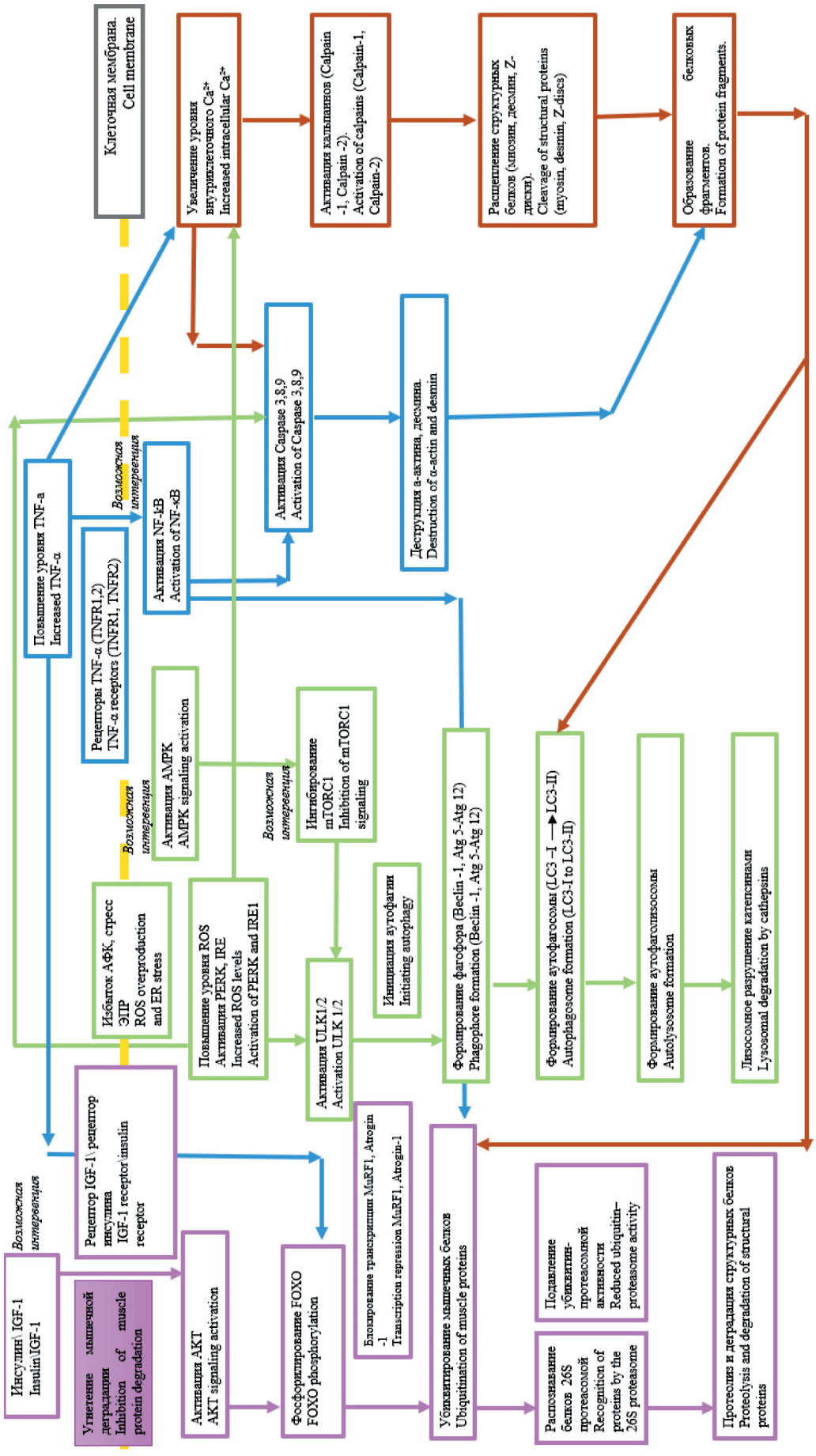



Рис. 1. Патогенетические механизмы саркопении, возможные терапевтические ключевые точки. Фиолетовым цветом обозначен убиквитин-протеасомный путь деградации мышечного белка; зеленым – лизосомально-аутофагеальный; синим – каспазозависимый; коричневым – кальций-зависимый. Основные возможные терапевтические точки на схеме обозначены маркером «возможная интервенция»: активация AMPK, ингибирование mTOR1, стимуляция анаболизма через таргетинг IGF-1 пути/прямое введение IGF-пептидов, ингибирование NF-κB. Примечание: рисунок выполнен авторами

Figure. Pathophysiological mechanisms underlying sarcopenia and possible therapeutic intervention points. The ubiquitin-proteasome pathway of muscle protein degradation is marked in purple; the lysosomal-autophagy pathway in green; the caspase-dependent pathway in blue; and the calcium-dependent pathway in brown. Key potential therapeutic targets are indicated by the marker 'possible intervention' on the diagram. These include activation of AMPK, inhibition of mTORC1, stimulation of anabolism via targeting the IGF-1 pathway or direct administration of IGF-1 peptides, and inhibition of NF-κB. Note: created by the authors

прогрессированием заболевания (PFS) и общей выживаемостью (OS). Показатели PFS у пациентов с низким уровнем Cr/CysC составили 50,8 % против 63,9 % у пациентов с высоким Cr/CysC (p=0,002); OS – 52,5 vs 68,9 % (p<0,001) [18].

Cr/Cys показывает прогностическую ценность в отношении общей выживаемости у больных раком желудка. Cr/CysC положительно коррелирует с индексом мышечной массы (r=0,221, p<0,001) и площадью скелетных мышц (r=0,258, p<0,001). Оптимальный порог для прогнозирования саркопении, по мнению авторов, Cr/CysC<0,67 [19].

Данное отношение коррелирует с онкологическим маркером CA-125 у пациенток с раком яичников (r=0,4, p=0,02 – до химиотерапии; r=0,43, p=0,04 – после первого цикла). Однако не выявлено значительной корреляции между уровнями цистатина С и маркерами скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Исследователи пришли к выводу, что цистатин С – ненадежный маркер СКФ при раке яичников из-за его роли как ингибитора цистеиновой протеазы, и его прогностическую роль можно оценивать вне зависимости от функции почек [45].

**Обсуждение**

Непреднамеренная потеря массы тела (особенно в контексте саркопении, кахексии) является распространенной, нерешенной проблемой в онкологическом сообществе, являясь одним из предиктивных факторов развития нежелательных явлений противоопухолевого лечения, неблагоприятного прогноза. С 1980 г. изучаются аспекты патогенеза данного патологического состояния [7, 12, 13, 20, 39]. В основе различных видов саркопении лежит 4 патогенетических механизма потери мышечной массы, взаимосвязанных между собой: убиквитин-протеасомный, лизосомо-аутофагальный, каспазозависимый и кальпаин-зависимый (кальций-зависимый). Кроме того, свое влияние на прогрессирование данного состояния оказывают такие факторы, как нарушение митохондриального клеточного обмена, оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, хроническое воспаление.

Найдены терапевтические ключевые точки лечения миопатий: таргетная модуляция транскрипционной регуляции аутофагии в скелетной мышце. Особый интерес представляют транскрипционные факторы, такие как FoxO3, TFEB, TFE3, ATF4 и NF-κB, регулирующие экспрессию ключевых аутофагических генов. Наряду с этим активно изучаются интервенционные подходы, способствующие восстановлению метаболического гомеостаза мышечной ткани, включая применение рапамицина и его производных. Несмотря на полученные доклинические данные, подтверждающие эффективность активации аутофагии и митофагии при мышечных дистрофиях, указанные стратегии пока находятся на ранних этапах разработки и не внедрены в клиническую практику [32–34, 47].

Одним из приоритетных направлений исследований остается поиск новых биомаркеров саркопении, способных объективно отражать степень мышечной деградации в ответ на терапию. Предметом изучения являются как циркулирующие маркеры (цитокины, миокины, ингибиторы цистеиновых протеаз), так и молекулы, ассоциированные с внутриклеточными сигналами (уровни экспрессии Atrogin-1, MuRF1, p62). В дальнейшем включение оценки молекулярных маркеров в рутинную клиническую практику позволит повысить точность диагностики и персонифицировать возможные терапевтические подходы.

**Заключение**

Саркопения у онкологических больных представляет собой клинически и биологически сложный синдром, формирующийся на фоне многоуровневых патогенетических механизмов. Основу нарушений составляют 4 ключевых протеолитических пути деградации мышечного белка, дополнительно модулирующихся освобождением воспалительных цитокинов, митохондриальной дисфункцией, оксидативным стрессом, дисрегуляцией эндокринных сигнальных каскадов. Современные исследования сосредоточены на разработке и оценке новых терапевтических стратегий, направленных на таргетную модуляцию патогенетических механизмов. Перспективным направлением является комбинированное воздействие на несколько сигнальных каскадов одновременно, с учетом молекулярного профиля пациента и стадии саркопении. Дополнительное внимание уделяется разработке и валидации молекулярных биохимических маркеров саркопении, включая персистирующие метаболиты, показатели «количества» и «качества» мышечной ткани. Эти диагностические данные необходимы для персонификации лечения, мониторинга эффективности терапии и выявления риска мышечной атрофии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Lee K., Park S.J., Kim J., Hong S.H., Kim I.H., Lee J., Lee M.A., Shin K., Mun H.S.* Skeletal Muscle Density as a Predictor of Prognosis and Physical Reserve in Patients with Cancer of Unknown Primary. J Clin Med. 2025; 14(9): 2947. doi: 10.3390/jcm14092947.

2. *Jurdana M., Cemazar M.* Sarcopenic obesity in cancer. Radiol Oncol. 2024; 58(1): 1–8. doi: 10.2478/raon-2024-0011.

3. *Лядов В.К., Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Иващенко Д.В.* Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ. Современная онкология. 2022; 24; (2): 234–41. [*Lyadov V.K., Dikova T.S., Zatsepina A.Y., Ivashchenko D.V.* Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: sistematic review. Journal of Modern Oncology. 2022; 24(2): 234–41. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.2.201710. EDN: NLGDPG.

4. *Agca S., Kir S.* The role of interleukin-6 family cytokines in cancer cachexia. *FEBS Journal. 2024;* 291(18): 4009–23. doi: 10.1111/febs.17224.

5. *Gagnon B., Murphy J., Simonyan D., Penafuerte C.A., Sirois J., Chasen M., Tremblay M.L.* Cancer anorexia-cachexia syndrome is characterized by more than one inflammatory pathway. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024; 15(3): 1041–53. doi: 10.1002/jcsm.13430.

6. *Paval D.R., Patton R., McDonald J., Skipworth R.J.E., Gallagher I.J., Laird B.J., Caledonian Cachexia Collaborative.* A systematic review examining the relationship between cytokines and cachexia in incurable cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022; 13(2): 824–38. doi: 10.1002/jcsm.12912.

7. *Nishikawa H., Goto M., Fukunishi S., Asai A., Nishiguchi S., Higuchi K.* Cancer cachexia: its mechanism and clinical significance. Int J Mol Sci. 2021; 22(16): 8491. doi: 10.3390/ijms22168491.

8. *Zeng X., Zhao L., Chen Z., Kong L., Chen S.* Calpain inhibitors inhibit mitochondrial calpain activity to ameliorate apoptosis of cocultured myoblast. Chin J Physiol. 2022; 65(5): 226–32. doi: 10.4103/0304-4920.359797.

9. *Vainshtein A., Sandri M.* Signaling pathways that control muscle mass. *Int J Mol Sci. 2020;* 21(13): 4759. doi: 10.3390/ijms21134759.

10. *Baczek J., Silkiewicz M., Wojszel Z.B.* Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. Nutrients. 2020; 12(8): 2401. doi: 10.3390/nu12082401.

11. *Адамова И.Г., Тараки Б.М., Ибрагимова Г.М., Федоров И.Г., Мануйлова О.О., Пшенникова И.Г., Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г.* Фенотипические особенности саркопении при жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20(18): 86–92. [*Adamova I.G., Taraki B.M., Ibragimova G.M., Fedorov I.G., Manuylova O.O., Pshennikova I.G., Il'chenko L.Y., Nikitin I.G.* Phenotypic features of sarcopenia in fatty liver disease. *Effective Pharmacotherapy* 2024; 20(18): 86–92. (in Russian)]. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-18-86-92. EDN: EBRXGD.

12. *Vanhorebeek I., Casaer M.P., Gunst J.* Nutrition and autophagy deficiency in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2023; 29(4): 306–14. doi: 10.1097/MCC.0000000000001056.

13. *Sebastián D., Beltrà M., Irazoki A., Sala D., Aparicio P., Aris C., Alibakhshi E., Rubio-Valera M., Palacín M., Castellanos J., Lores L., Zorzano A.* TP53INP2-dependent activation of muscle autophagy ameliorates sarcopenia and promotes healthy aging. Autophagy. 2024; 20(8): 1815–24. doi: 10.1080/15548627.2024.2333717.

14. *Vanhorebeek I., Gunst J., Derde S., Derese I., Boussemaere M., Güiza F., Martinet W., Timmermans J.P., D'Hoore A., Wouters P.J, van den Berghe G.* Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(4): 633–45. doi: 10.1210/jc.2010-2563.

15. *Feng Y., He D., Yao Z., Klionsky D.J.* The machinery of macroautophagy. *Cell Research. 2014;* 24(1): 24–41. doi: 10.1038/cr.2013.168.

16. *Dooley H.C., Razi M., Polson H.E.J., Girardin S.E., Wilson M.I., Tooze S.A.* WIPI2 links LC3 conjugation with PI3P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1. Mol Cell. 2014; 55(2): 238–52. doi: 10.1016/j.molcel.2014.05.021.

17. *Jung C.Y., Kim H.W., Han S.H., Yoo T.H., Kang S.W., Park J.T.* Creatinine-cystatin C ratio and mortality in cancer patients: a retrospective cohort study. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022; 13(4): 2064–72. doi: 10.1002/jcsm.13006.

18. *Gao S., Xie H., Wei L., Liu M., Liang Y., Wang Q., Tang S., Gan J.* Serum creatinine/cystatin C ratio as a prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Front Oncol. 2023;* 13: 1155520. doi: 10.3389/fonc.2023.1155520.

19. *Sun J., Yang H., Cai W., Zheng J., Shen N., Yang X., Pan B., Zhang W., Chen X., Shen X.* Serum creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker for sarcopenia in patients with gastric cancer. BMC Gastroenterol. 2022; 22(1): 26. doi: 10.1186/s12876-022-02093-4.

20. *Cuciureanu D., Filip P.V., Pop C.S., Diaconu S.L.* A short history of sarcopenia and frailty and their impact on advanced chronic liver disease. J Med Life. 2024; 17(7): 660–64. doi: 10.25122/jml-2024-0304.

21. *Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M., European Working Group on Sarcopenia in Older People.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010; 39(4): 412–23. doi: 10.1093/ageing/afq034.

22. *Najm A., Niculescu A.G., Grumezescu A.M., Beuran M.* Emerging Therapeutic Strategies in Sarcopenia: An Updated Review on Pathogenesis and Treatment Advances. Int J Mol Sci. 2024; 25(8): 4300. doi: 10.3390/ijms25084300.

23. *Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., Jensen G.L., Malone A., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Rothenberg E., Schindler K., Schneider S.M., de van der Schueren M.A., Sieber C., Valentini L., Yu J.C., Van Gossum A., Singer P.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017; 36(1): 49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.

24. *Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D., Gonzalez M.C., Fukushima R., Higashiguchi T., Baptista G., Barazzoni R., Blaauw R., Coats A., Crivelli A., Evans D.C., Gramlich L., Fuchs-Tarlovsky V., Keller H., Llido L., Malone A., Mogensen K.M., Morley J.E., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Pisprasert V., de van der Schueren M.A.E., Siltharm S., Singer P., Tappenden K., Velasco N., Waitzberg D., Yamwong P., Yu J., Van Gossum A., Compher C. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group.* GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019; 38(1): 1–9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.

25. *Хорошилов И.Е.* Кахексия и саркопения у онкологических пациентов: диагностика и тактика лечения. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1(1): 36–46. [*Khoroshilov I.E.* Cachexia and sarcopenia at oncological patients: Diagnostics and treatment tactics. Clinical Nutrition and Metabolism. 2020; 1(1): 36–46. (in Russian)]. doi: 10.36425/clinnutrit20650. EDN: DKQKLF.

26. *Valenzuela C.A., Ponce C., Zuloaga R., González P., Avendaño-Herrera R., Valdés J.A., Molina A.* Effects of crowding on the three main proteolytic mechanisms of skeletal muscle in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). BMC Vet Res. 2020; 16(1): 294. doi: 10.1186/s12917-020-02518-w.

27. *Jiao J., Demontis F.* Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. Curr Opin Pharmacol. 2017; 34: 1–6. doi: 10.1016/j.coph.2017.03.009.

28. *Lee D.E., Bareja A., Bartlett D.B., White J.P.* Autophagy as a therapeutic target to enhance aged muscle regeneration. *Cells. 2019;* 8(2): 183. doi: 10.3390/cells8020183.

29. *Kirkin V.* History of the Selective Autophagy Research: How Did It Begin and Where Does It Stand Today? J Mol Biol. 2020; 432(1): 3–27. doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.010.

30. *Zhang J.* Teaching the basics of autophagy and mitophagy to redox biologists – mechanisms and experimental approaches. Redox Biol. 2015; 4: 242–59. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.003.

31. *Mostowy S.* Multiple roles of the cytoskeleton in bacterial autophagy. PLoS Pathog. 2014; 10(11): e1004409. doi: 10.1371/journal.ppat.1004409.

32. *Gopal Krishnan P.D., Lee W.X., Goh K.Y., Choy S.M., Turqueza L.R.R., Lim Z.H., Tang H.W.* Transcriptional regulation of autophagy in skeletal muscle stem cells. Dis Model Mech. 2025; 18(2): DMM052007. doi: 10.1242/dmm.052007.

33. *Sirago G., Picca A., Calvani R., Coelho-Júnior H.J., Marzetti E.* Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling at the Crossroad of Muscle Fiber Fate in Sarcopenia. Int J Mol Sci. 2022; 23(22): 13823. doi: 10.3390/ijms232213823.

34. *Kuno A., Hosoda R., Sebori R., Hayashi T., Sakuragi H., Tanabe M., Horio Y.* Resveratrol Ameliorates Mitophagy Disturbance and Improves Cardiac Pathophysiology of Dystrophin-deficient mdx Mice. Sci Rep. 2018; 8(1): 15555. doi: 10.1038/s41598-018-33930-w.

35. *Mariean C.R., Tiucă O.M., Mariean A., Cotoi O.S.* Cancer Cachexia: New Insights and Future Directions. Cancers (Basel). 2023; 15(23): 5590. doi: 10.3390/cancers15235590.

36. *Madeddu C., Sanna E., Gramignano G., Tanca L., Cherchi M.C., Mola B., Petrillo M., Macciò A.* Correlation of Leptin, Proinflammatory Cytokines and Oxidative Stress with Tumor Size and Disease Stage of Endometrioid (Type I) Endometrial Cancer and Review of the Underlying Mechanisms. Cancers (Basel). 2022; 14(2): 268. doi: 10.3390/cancers14020268.

37. *Vita E., Stefani A., Piro G., Mastrantoni L., Cintoni M., Cicchetti G., Sparagna I., Monaca F., Horn G., Russo J., Barone D., Di Salvatore M., Trisolini R., Lococo F., Mazzarella C., Cancellieri A., Carbone C., Larici A.R., Mele M.C., Pilotto S., Milella M., Tortora G., Bria E.* Leptin-mediated meta-inflammation may provide survival benefit in patients receiving maintenance immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Cancer Immunol Immunother. 2023; 72(11): 3803–12. doi: 10.1007/s00262-023-03533-0.

38. *Ma Y., Yan Q., Wang P., Guo W., Yu L.* Therapeutic potential of ghrelin/GOAT/GHSR system in gastrointestinal disorders. Front Nutr. 2024; 11: 1422431. doi: 10.3389/fnut.2024.1422431.

39. *Fang R., Yan L., Liao Z.* Abnormal lipid metabolism in cancer-associated cachexia and potential therapy strategy. Front Oncol. 2023; 13: 1123567. doi: 10.3389/fonc.2023.1123567.

40. *Wang Y., Dong Z., An Z., Jin W.* Cancer cachexia: Focus on cachexia factors and inter-organ communication. Chin Med J (Engl). 2024; 137(1): 44–62. doi: 10.1097/CM9.0000000000002846.

41. *Soria Rivas A., Escobar Álvarez Y., Blasco Cordellat A., Majem Tarruella M., Molina Mata K., Motilla de la Cámara M., Del Mar Muñoz Sánchez M., Zafra Poves M., Beato Zambrano C., Cabezón Gutierrez L.* SEOM clinical guidelines for cancer anorexia-cachexia syndrome (2023). Clin Transl Oncol. 2024; 26(11): 2866–76. doi: 10.1007/s12094-024-03502-8.

42. *Metwally E., Al-Abbadi H.A., Hussain T., Murtaza G., Abdellatif A.M., Ahmed M.F.* Calpain signaling: from biology to therapeutic opportunities in neurodegenerative disorders. Front Vet Sci. 2023; 10: 1235163. doi: 10.3389/fvets.2023.1235163.

43. *Smith I.J., Dodd S.L.* Calpain activation causes a proteasome-dependent increase in protein degradation and inhibits the Akt signalling

pathway in rat diaphragm muscle. *Exp Physio*. 2007; 92(3): 561–73. doi: 10.1113/expphysiol.2006.035790.

44. *Hamilton G., Colbert J.D., Schuettelkopf A.W., Watts C.* Cystatin F is a cathepsin C-directed protease inhibitor regulated by proteolysis. *EMBO J*. 2008; 27(3): 499–508. doi: 10.1038/SJ.EMBOJ.7601979.

45. *Bodnar L., Wcislo G.B., Smoter M., Gasowska-Bodnar A., Stec R., Synowiec A., Szczylik C.* Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer. Kidney Blood Press Res. 2010; 33(5): 360–67. doi: 10.1159/000319097.

46. *Suzuki K., Furuse H., Tsuda T., Masaki Y, Okazawa S., Kambara K., Inomata M., Miwa T., Matsui S., Kashii T., Taniguchi H., Hayashi R., Tobe K.* Utility of creatinine/cystatin C ratio as a predictive marker for adverse effects of chemotherapy in lung cancer: A retrospective study. J Int Med Res. 2015; 43(4): 573–82. doi: 10.1177/0300060515579116.

47. *Wilcox S.H, Calixto J., Dray S.D., Rasch D.M., Smith A.H., Brodowski K.D., Hill J.T., Thomson D.M.* Chronic treatment of old mice with AICAR reverses age-related changes in exercise performance and skeletal muscle gene expression. FASEB Bioadv. 2025; 7(3): e1491. doi: 10.1096/fba.2024-00252.

Поступила/Received 25.02.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 20.01.2026
Принята к публикации/Accepted 20.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Березникова Дарья Александровна,** аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог центра амбулаторной онкологической помощи, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области (г. Курск, Россия). SPIN-код: 9378-5927. ORCID: 0000-0002-2477-0320.

**Станоевич Углеша Спасоевич,** доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области (г. Курск, Россия). SPIN-код: 8988-3420. ORCID: 0000-0002-9057-6227.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Березникова Дарья Александровна:** разработка концепции научной работы, анализ данных литературы, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Станоевич Углеша Спасоевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

***Финансирование***

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Darya A. Bereznikova,** Postgraduate, Department of Oncology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Outpatient Cancer Care Center, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-2477-0320.

**Uglesha S. Stanoevich,** MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head Physician, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-9057-6227.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Darya A. Bereznikova:** study conception, data analysis, writing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Uglesha S. Stanoevich:** critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

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

***Funding***

*This study required no funding.*

***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-155-169
УДК: 616.65-006.6

CC BY 4.0

Для цитирования: *Lalu Muhammad Irham, Wirawan Adikusuma, Sabiah Khairi, Syarifatul Mufidah, Rahmat Dani Satria, Eko Mugiyanto, Indra Jaya, Darmawi Darmawi, Petrina Theda Philothra, Desti Rahmawati, Siska Widiastuti, Putri Permata Suka Admanegara, Rista Yulianti, Brilliant Citra Wirashada, Baik Heni Rispawati, Rockie Chong.* Глобальный библиометрический анализ научного сотрудничества в исследованиях по проблемам предстательной железы и биоинформатики. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 155–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-155-169

For citation: *Lalu Muhammad Irham, Wirawan Adikusuma, Sabiah Khairi, Syarifatul Mufidah, Rahmat Dani Satria, Eko Mugiyanto, Indra Jaya, Darmawi Darmawi, Petrina Theda Philothra, Desti Rahmawati, Siska Widiastuti, Putri Permata Suka Admanegara, Rista Yulianti, Brilliant Citra Wirashada, Baik Heni Rispawati, Rockie Chong.* A global bibliometric analysis of the scientific landscape and collaborative networks in prostate cancer and bioinformatics research. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 155–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-155-169

# A GLOBAL BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF THE SCIENTIFIC LANDSCAPE AND COLLABORATIVE NETWORKS IN PROSTATE CANCER AND BIOINFORMATICS RESEARCH

**Lalu Muhammad Irham[1], Wirawan Adikusuma[2], Sabiah Khairi[2], Syarifatul Mufidah[1], Rahmat Dani Satria[3,4], Eko Mugiyanto[5], Indra Jaya[6,7,8], Darmawi Darmawi[7], Petrina Theda Philothra[9], Desti Rahmawati[1], Siska Widiastuti[1], Putri Permata Suka Admanegara[1], Rista Yulianti[1], Brilliant Citra Wirashada[10], Baik Heni Rispawati[11], Rockie Chong[12]**

[1]Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan
Yogyakarta, Indonesia
[2]Research Center for Computing, Research Organization for Electronics and Informatics, National Research and Innovation Agency (BRIN)
Cibinong, 16911, Indonesia
[3]Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta, 55281, Indonesia
[4]Integrated Laboratory Installation, Dr. Sardjito General Hospital
Yogyakarta, 55281, Indonesia
[5]Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan
Pekalongan, Indonesia
[6]Urology Division, Surgery Department, Arifin Achmad General Regional Hospital
Riau, Pekanbaru, Indonesia
[7]Faculty of Medicine, Universitas Riau
Riau, Pekanbaru, Indonesia
[8]Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran
West Java, Bandung, Indonesia
[9]Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital Yogyakarta City
Yogyakarta, Indonesia
[10]Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Surabaya
Surabaya, Indonesia
[11]Institut Kesehatan YARSI Mataram
Mataram, Indonesia
[12]Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
Los Angeles, USA

**Abstract**

**Background.** Prostate cancer is a leading malignancy among men worldwide, presenting significant public health challenges due to its complex biology and diverse clinical outcomes. Recent advances in bioinformatics have greatly influenced cancer research by enabling the integration of multiple disciplines and improving the analysis of biological data. **Objective.** To present a comprehensive bibliometric analysis summarizing

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

global research trends in prostate cancer and bioinformatics from 1998 to 2025. **Material and Methods.** A bibliometric study was conducted analyzing 3,426 articles sourced from 961 publications. Data on research output, collaboration patterns, citation impact, and thematic clusters were extracted and analyzed. **Results.** The field exhibited a robust annual growth rate of 18.42 %, with an average document age of 5.65 years and 26.34 citations per article, indicating high scientific impact. Collaborative research is prevalent, with 13,598 authors averaging 7.21 co-authors per publication and over 21 % of research produced via international partnerships. Publication formats included journal articles, reviews, and conference papers. Keyword co-occurrence analysis revealed five main thematic clusters: computational and omics methodologies; tumor biology and immunology; molecular mechanisms and cancer progression; biomarkers and gene regulation; and interdisciplinary cancer research. Publication patterns indicated steady output before 2013 followed by a marked surge peaking near 500 articles in 2023, driven by advancements in genomics, big data analytics, and precision oncology. Citation data highlighted the United States and China as leading contributors, with China leading in publication count through predominantly domestic research, while the United States featured more international collaborations. Other significant contributors included Australia, Germany, Canada, and several European and Asian countries. **Conclusion.** Research at the intersection of prostate cancer and bioinformatics is rapidly expanding, highly collaborative, and globally distributed. The multidisciplinary and integrative nature of this field continues to advance understanding, diagnosis, and treatment of prostate cancer through cutting-edge bioinformatics approaches.

**Key words: prostate cancer, bibliometric analysis, research trends, scientific collaboration, publication growth.**

# ГЛОБАЛЬНЫЙ БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАУЧНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ПРОБЛЕМАМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БИОИНФОРМАТИКИ

**Lalu Muhammad Irham[1], Wirawan Adikusuma[2], Sabiah Khairi[2], Syarifatul Mufidah[1], Rahmat Dani Satria[3,4], Eko Mugiyanto[5], Indra Jaya[6,7,8], Darmawi Darmawi[7], Petrina Theda Philothra[9], Desti Rahmawati[1], Siska Widiastuti[1], Putri Permata Suka Admanegara[1], Rista Yulianti[1], Brilliant Citra Wirashada[10], Baik Heni Rispawati[11], Rockie Chong[12]**

[1]Фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана
г. Джокьякарта, Индонезия
[2]Научно-исследовательский центр вычислительной техники, Научно-исследовательская организация электроники и информатики, Национальное агентство исследований и инноваций (BRIN)
г. Чибинонг, 16911, Индонезия.
[3]Кафедра клинической патологии и лабораторной медицины, факультет медицины, общественного здравоохранения и сестринского дела, Университет Гаджа Мада
г. Джокьякарта, 55281, Индонезия
[4]Интегрированная лабораторная установка, Больница общего профиля доктора Сарджито
г. Джокьякарта, 55281, Индонезия
[5]Кафедра фармации, факультет медицинских наук, Университет Мухаммадии Пекаджанган Пекалонган
г. Пекалонган, Индонезия
[6]Отделение урологии, хирургическое отделение, Главная районная больница Арифин Ахмад
Риау, г. Пеканбару, Индонезия
[7]Медицинский факультет, Университет Риау
Риау, г. Пеканбару, Индонезия
[8]Медицинский факультет, Университет Паджаджаран
Западная Ява, г. Бандунг, Индонезия
[9]Отделение реабилитационной медицины, Больница общего профиля города Джокьякарта
г. Джокьякарта, Индонезия
[10]Кафедра хирургии, медицинский факультет, Университет Мухаммадии Сурабая
г. Сурабая, Индонезия
[11]Институт Кесехатан ЯРСИ Матарам
г. Матарам, Индонезия
[12]Кафедра химии и биохимии, Калифорнийский университет
г. Лос-Анджелес, США

**Аннотация**

**Актуальность.** Рак предстательной железы – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин во всем мире. Заболевание характеризуется сложной биологией и широким спектром клинических симптомов. Последние достижения в области биоинформатики оказали значительное влияние на исследования рака, позволив интегрировать различные дисциплины и улучшить анализ биологических данных. **Цель исследования –** представить библиометрический анализ, обобщающий глобальные тенденции исследований в области рака предстательной железы и биоинформатики с 1998 по 2025 г. **Материал и методы.** Проведено библиометрическое исследование с анализом 3 426 статей, полученных из 961 издания. Проанализированы данные о результатах исследований, моделях сотрудничества, влиянии цитирования и тематических кластерах. **Результаты.** Ежегодный высокий темп прироста (18,42 %), средний возраст публикации (5,65 года) и высокий показатель цитируемости (26,34) свидетельствуют о значимом влиянии на научное сообщество. Широко распространены совместные исследования: 13 598 авторов (в среднем 7,21 соавтора на публикацию). Более 21 % исследований проводится в рамках международных партнерств. Форматы публикаций включали журнальные статьи, обзоры и доклады на конференциях. Анализ ключевых слов выявил пять основных тематических кластеров: вычислительные и омиксные методологии; биология опухолей и иммунология; молекулярные механизмы и прогрессирование рака; биомаркеры и регуляция генов; междисциплинарные исследования рака. Анализ публикационной активности показал стабильный объем публикаций до 2013 г., за которым последовал заметный всплеск, достигший пика (около 500 статей) в 2023 г., чему способствовали достижения в области геномики, анализа больших данных и прецизионной онкологии. Анализ цитируемости показал, что ведущие страны по этому признаку – это США и Китай, при этом Китай лидирует по количеству публикаций, в основном за счет собственных исследований, в то время как США демонстрирует более широкое международное сотрудничество. Среди других значимых участников – Австралия, Германия, Канада, а также ряд европейских и азиатских стран. **Заключение.** Исследования на стыке проблем рака предстательной железы и биоинформатики быстро развиваются, отличаются высокой степенью сотрудничества и распространены по всему миру. Многопрофильный и интегративный характер этих исследований продолжает способствовать углублению понимания, диагностики и лечения рака предстательной железы с помощью передовых биоинформатических подходов.

**Ключевые слова: рак предстательной железы, библиометрический анализ, тенденции в исследованиях, научное сотрудничество, рост числа публикаций.**

## Introduction

Prostate cancer is the second most common cancer among men worldwide, with over 1.4 million new cases and nearly 400,000 deaths reported in 2022 [1, 2]. Adenocarcinoma represents the predominant histological subtype, comprising over 99 % of prostate cancer cases and is most commonly diagnosed at a median age of 67 years [1]. Major risk factors include genetic predisposition – which accounts for more than half of all cases – advancing age, and racial background, with Black men exhibiting a higher incidence compared to their White counterparts. In its early stages, prostate cancer is generally confined to the prostate gland and is associated with an exceptionally favorable five-year survival rate, approaching 100 % [3].

Diagnosis of prostate cancer typically begins with prostate-specific antigen (PSA) blood testing, digital rectal examination (DRE), and confirmation through prostate biopsy. In recent years, advanced imaging techniques such as multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) have become increasingly important, as they enhance the detection and localization of clinically significant tumors and can help reduce unnecessary biopsies. Additional imaging modalities, including transrectal ultrasound (TRUS), contrast-enhanced ultrasound, and multiparametric ultrasound (mp-US), provide complementary information and further improve diagnostic accuracy, especially when combined with mpMRI [4]. Efforts to control prostate cancer are strongly connected to the United Nations Millennium Development Goals (MDGs) and Sustainable Development Goals (SDGs), which emphasize reducing the global impact of non-communicable diseases (NCDs) like cancer. Comprehensive management of prostate cancer requires strategies that include prevention, early detection, precise diagnosis, effective treatment, and palliative care, all aimed at lowering incidence, morbidity, and mortality while improving patient quality of life. Research highlights the need for tailored national cancer control strategies to address disparities, with interventions for prostate cancer particularly important in lower socioeconomic regions to reduce inequalities and support sustainable development objectives. The World Health Organization (WHO) also stresses that many cancers, including prostate cancer, can be prevented or detected early through evidence-based measures such as tobacco control, vaccination, and the integration of screening programs into primary health care systems [5].

Monitoring research output on prostate cancer, especially regarding drug resistance, is crucial for shaping effective management strategies and informing therapeutic policy decisions [6, 7]. Bibliometric analyses provide valuable perspectives on the evolution of research, highlight emerging topics, map international collaborations, and reveal the contributions of differ-

ent countries and institutions within this field. Several studies have employed bibliometric methods to assess prostate cancer research globally, revealing patterns of scientific output and collaboration that help guide future research priorities and policy decisions [8]. For instance, recent bibliometric studies have delineated trends in prostate cancer research, identifying leading countries, prominent journals, and shifting thematic priorities, including glycolysis, imaging techniques, and inflammation related to prostate cancer [8–10]. Overall, continuous bibliometric monitoring is essential for adapting research and clinical strategies to address the evolving challenges of drug resistance in prostate cancer, ultimately supporting more effective and personalized patient care

A comprehensive understanding of the global research landscape in prostate cancer is essential, yet broad bibliometric analyses remain scarce. While several studies have focused on specific subfields – such as radiotherapy, artificial intelligence, bone metastasis, and inflammation – there is a clear need for an overarching bibliometric overview that captures the full scope of prostate cancer research . This study addresses this gap by systematically analyzing prostate cancer research publications from 1998 to 2025, providing a current and detailed perspective on research trends, thematic priorities, and patterns of international collaboration. By focusing on this recent period, the analysis highlights the rapid growth in research output, identifies leading countries (notably the United States and China), and maps the evolution of research hotspots such as molecular biomarkers, advanced imaging, and novel therapeutic strategies. The findings are intended to inform health policymakers and researchers by showcasing productivity trends, emerging research frontiers, and the extent of global collaboration, thereby supporting the development of more targeted and effective prostate cancer control strategies. This approach is consistent with recent bibliometric studies in related areas, which have successfully mapped research outputs, collaborative networks, and thematic shifts, demonstrating the value of bibliometric analysis in guiding research priorities and policy decisions. By systematically examining nearly three decades of publication data, this study offers a comprehensive view of the evolving scientific landscape in prostate cancer, providing a foundation for evidence-based planning and resource allocation.

**Material and Methods**

This bibliometric study examined research publications pertaining to prostate cancer and bioinformatics over the period from 1998 to 2025. Data were obtained from a comprehensive scientific database, such as Scopus, employing a predefined search strategy that combined keywords including “prostate cancer” and “bioinformatics” to ensure the inclusion of relevant literature. The dataset encompassed all document types, including journal articles, reviews, and conference proceedings. Key bibliometric indicators were extracted, such as the total number of publications, source distribution, citation counts, document age, authorship patterns, and metrics of international collaboration. Citation analysis was conducted to evaluate scientific impact by calculating the average citations per document as well as the total references cited across the publications. Additionally, co-authorship data were analyzed to identify collaboration trends, including the average number of authors per publication and the relative proportions of single-authored versus multi-authored works. International collaboration was quantified by identifying publications with authors from multiple countries. Keyword analysis involved extracting both Keywords Plus and author keywords to explore thematic diversity and research focus areas. A co-occurrence network of author keywords was constructed to visualize prominent terms and identify thematic clusters, using bibliometric mapping tools such as VOSviewer or CiteSpace and Biblioshiny using R Studio [11, 12].

Temporal trends in publication output were examined by plotting annual publication counts from 1998 through 2025, highlighting growth patterns and peak publication years. The geographic distribution of research output was examined by classifying publications according to the country of the corresponding author, differentiating between Single Country Publications (SCP) and Multiple Country Publications (MCP) in order to evaluate domestic versus international collaborative efforts. Our study highlighted that the methodological approach combined quantitative bibliometric indicators with network visualization techniques to provide a comprehensive overview of the evolution, impact, thematic structure, and global collaboration patterns in prostate cancer and bioinformatics research over nearly three decades.

VOSviewer is a dedicated software application used to build and display bibliometric networks, which can be visualized as either density or network maps. Density maps highlight areas with a high concentration of elements, such as frequently used keywords or active countries, making it easy to identify research hotspots. In contrast, network maps illustrate the connections and interactions between nodes, such as co-authorship among researchers or the co-occurrence of keywords, thereby revealing collaborative structures and thematic relationships. In prostate cancer research, VOSviewer applied to visualize collaborative patterns among countries, institutions, and authors, as well as to map research trends and emerging topics. For example, when clustering countries based on their collaborative activities, each cluster represents a group of nations that frequently work together on prostate cancer studies, with stronger co-authorship links indicating more robust scientific partnerships. This visualization approach provides a clear and intuitive understanding of the global landscape of research collaboration, helping to identify leading contributors and the dynamics of

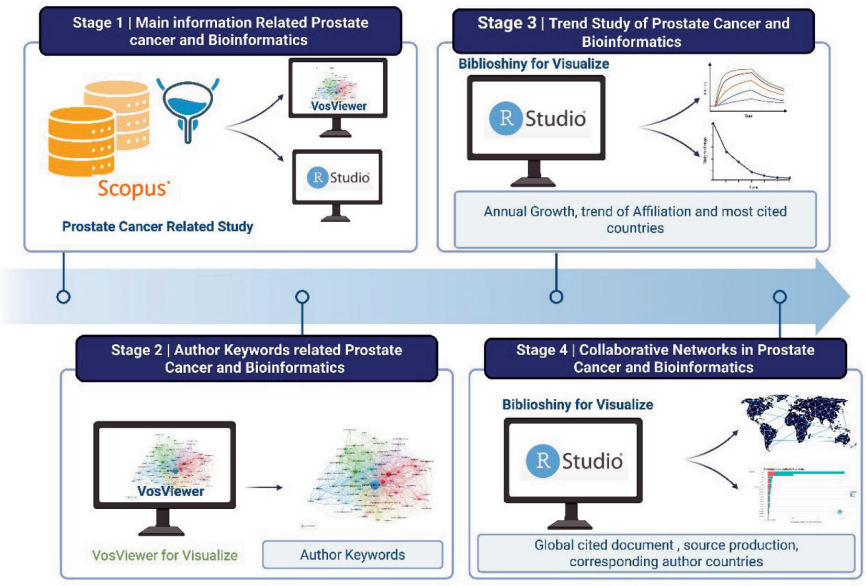



Fig. 1. The study workflow involves utilizing the Scopus database for data retrieval and employing advanced visualization tools such as VOSviewer and Biblioshiny within R Studio to analyze and present the results. Note: created in BioRender. Muhammad Irham, L. (2025) https://BioRender.com/32awpiu

Рис. 1. Процесс исследования включает использование базы данных Scopus для извлечения данных и применение передовых инструментов визуализации, таких как VOSviewer и Biblioshiny, в R Studio для анализа и представления результатов. Примечание: created in BioRender. Muhammad Irham, L. (2025) https://BioRender.com/32awpiu

international cooperation in prostate cancer and related fields such as bioinformatics and artificial intelligence. By mapping these networks, VOSviewer supports the identification of influential countries, institutions, and research teams, offering valuable insights into how knowledge and resources are shared globally to advance prostate cancer research (Figure 1).

## Results

*Main information Related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics*

The Table presents a detailed summary of the main bibliometric indicators related to the trend of study on prostate cancer and bioinformatics from 1998 to 2025. Over the course of this 27-year period, a total of 3,426 documents have been published across 961 distinct sources, including journals, books, conference proceedings, and other scholarly outlets. The discipline has demonstrated a robust annual growth rate of 18.42 %, reflecting a steady escalation in research activity and scholarly interest. The mean age of the documents is 5.65 years, indicating that a substantial portion of the literature remains relatively recent. Furthermore, each publication has garnered an average of 26.34 citations, underscoring the significant scientific impact of the research output. Collectively, these documents have cited 168,883 references, reflecting the depth and extensiveness of supporting literature in this domain.

In terms of content, the dataset includes 23,845 Keywords Plus (automatically generated from article references) and 6,754 author-provided keywords, which reveals the wide thematic range and the diversity of topics within the intersection of prostate cancer and bioinformatics. The research output comprises contributions from a total of 13,598 authors, with only 101 individuals responsible for single-authored publications. Correspondingly, merely 107 documents are single-authored, whereas the vast majority represent collaborative efforts, underscoring the cooperative nature of research within this domain. On average, each publication includes 7.21 co-authors, and 21.04 % of the works result from international collaborations, highlighting the global commitment to advancing the understanding of prostate cancer through bioinformatics methodologies. In terms of document types, journal articles predominate with 2,675 entries, followed by 408 review articles, reflecting a considerable interest in synthesizing and critically evaluating existing knowledge. Additionally, there are 178 conference papers, indicative of active dissemination and discourse at scientific meetings. Other publication categories include book chapters (25), editorials (50), letters (11), and notes (27). A smaller number of entries fall under categories such as conference reviews, data papers, errata, retracted articles (14), and short surveys, further contributing to the diversity of the publication landscape. Collectively, these data demonstrate that research on prostate cancer and bioinformatics constitutes a rapidly expanding and collaborative field characterized by a broad spectrum of publication types, substantial international engagement, and increasing scientific influence as evidenced by citation metrics.

*Author Keywords related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics*

Figure 2 displays a co-occurrence network visualization created with VOSviewer, mapping the interconnections among author keywords in publications related to “Prostate Cancer” and “Bioinformatics.” This analysis draws from 3,426 English-language articles, focusing on keywords that appear at least 15 times. Of the 6,755 unique keywords identified, 86 met this frequency threshold, highlighting their significance in the field. Central nodes such as “prostate cancer” and “bioinformatics” are the most prominent and highly connected, reflecting their central role and strong as-

Table/Таблица

**Main information Related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics**

**Тенденции в изучении рака предстательной железы и биоинформатики**

| Description/Описание | Results/Результаты |
|---|---|
| Main information About data /Основная информация о данных | |
| Timespan/Временной промежуток | 1998:2025 |
| Sources (Journals, Books, etc)/Источники (журналы, монографии и т. д.) | 961 |
| Documents/Документы | 3426 |
| Annual Growth Rate/Ежегодный прирост | 18.42 % |
| Document Average Age/Средний возраст публикации | 5.65 |
| Average citations per doc/Среднее количество цитирований на документ | 26.34 |
| References/Ссылки | 168883 |
| Document contents/Содержание документа | |
| Keywords Plus (ID)/Ключевые слова Плюс (ID) | 23845 |
| Author's Keywords (DE)/Авторские ключевые слова (DE) | 6754 |
| Authors/Авторы | 13598 |
| Authors of single-authored docs/Статьи, написанные одним автором | 101 |
| Authors collaboration/Сотрудничество авторов | |
| Single-authored docs/Документы, написанные одним автором | 107 |
| Co-Authors per Doc/Число соавторов на публикацию | 7.21 |
| International co-authorships/Международное соавторство | 21.04 % |
| Document types/Типы публикаций | |
| Article/Статья | 2675 |
| Book/Монография | 3 |
| Book chapter/Глава в монографии | 25 |
| Conference paper/Доклад на конференции | 178 |
| Conference review/Обзор конференции | 12 |
| Data paper/Доклад с данными | 1 |
| Editorial/Редакционная статья | 50 |
| Erratum/Исправление | 7 |
| Letter/Письмо | 11 |
| Note/Примечание | 27 |
| Retracted/Отозвано | 14 |
| Review/Обзор | 408 |
| Short survey/Краткий опрос | 15 |

Note: created by the authors

Примечание: таблица составлена авторами

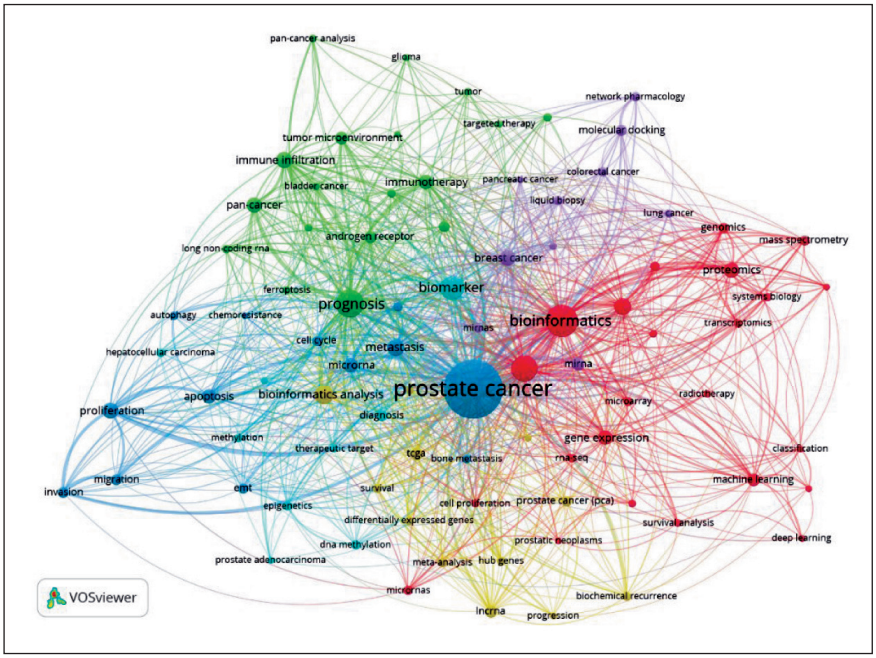



Fig. 2. Author keywords: minimum numbers of occurences of a keyword 15; of ther 6755 keywords, 86 meet the threshold.
Note: created by the authors
Рис. 2 Ключевые слова: минимальное количество вхождений ключевого слова – 15; из 6 755 ключевых слов 86 соответствуют пороговому значению. Примечание: рисунок выполнен авторами

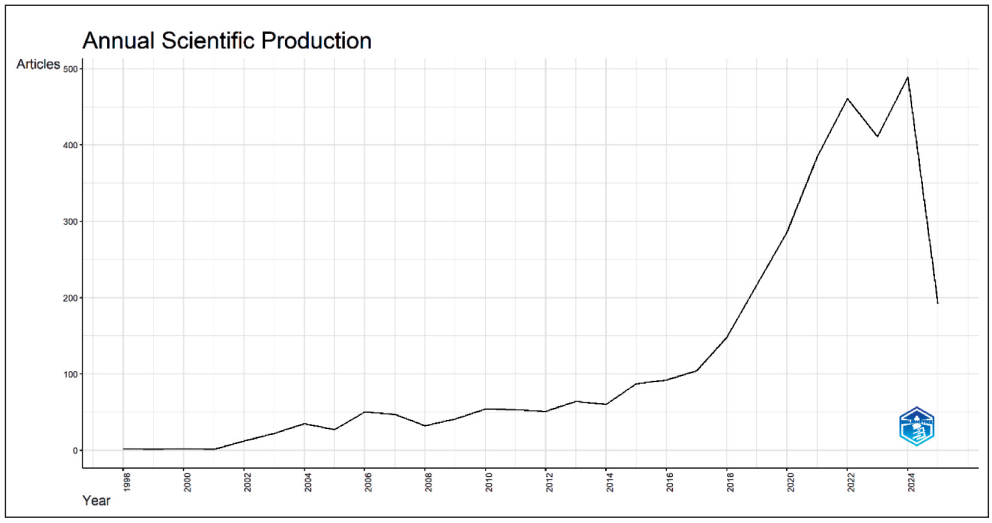



Fig. 3. Annual Growth Publication Related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics. Note: created by the authors
Рис. 3. Ежегодный рост числа публикаций, посвященных раку предстательной железы и биоинформатике. Примечание: рисунок выполнен авторами

sociations with other research terms. The visualization organizes keywords into distinct, color-coded clusters, each representing a major research theme.

The red cluster highlights computational and omics-based approaches, featuring keywords like gene expression, genomics, proteomics, machine learning, deep learning, and transcriptomics, which underscore the growing emphasis on data-driven bioinformatics methods in prostate cancer research. The green cluster is associated with tumor biology and immunology, including terms such as tumor microenvironment, immune infiltration, androgen receptor, and bladder cancer, pointing to research on tumor characteristics and immune interactions. The blue cluster focuses on molecular mechanisms and cancer progression, with keywords like apoptosis, methylation, migration, proliferation, and epigenetics, indicating studies on the biological pathways involved in cancer development and spread. The yellow cluster centres on biomarkers, clinical outcomes, and gene regulation, with terms such as differentially expressed genes, lncRNA, hub genes, and biochemical recurrence, reflecting efforts to identify genetic markers for diagnosis and prognosis. The purple cluster encompasses interdisciplinary and comparative cancer research, linking terms like breast cancer, pancreatic cancer, liquid biopsy, and targeted therapy, which suggests the application of bioinformatics across multiple cancer types. We highlighted, this network map demonstrates the interdisciplinary and complex nature of prostate cancer bioinformatics research, emphasizing the importance of collaborative and integrative approaches for advancing understanding, diagnosis, and treatment in the field.

*Publication Growth Patterns Over Time in The Study of Prostate Cancer And Bioinformatics*

The Figure 3 illustrates the annual scientific output related to research on prostate cancer and bioinformatics from 1998 through 2025. The X-axis denotes the publication year, while the Y-axis indicates the number of articles published each year. Between 1998 and 2012, publication volume remained relatively low and stable, with fewer than 100 articles annually. Beginning around 2013, there was a gradual increase in publications, which accelerated markedly from 2018 onward. This rising trend reflects growing academic and clinical interest in applying bioinformatics approaches to prostate cancer research.

Publication activity peaked in 2023, with nearly 500 articles published, representing the highest annual output in the period analyzed. This surge likely corresponds to advances in genomics, big data analytics, and precision oncology tools relevant to prostate cancer. A decline in publication numbers is observed for 2025; however, this is probably attributable to incomplete data collection for the ongoing year rather than a true reduction in research activity. Overall, the data demonstrate a strong upward trajectory in scientific literature over the past two decades, underscoring the increasing significance of bioinformatics in prostate cancer research and indicating a maturing and expanding field.

*Patterns of Publication Productivity Based on Affiliations in Prostate Cancer And Bioinformatics Research*

We highlighted that the Figure 4 presents the publication trends of five prominent academic institutions in the research area of Prostate Cancer and Bioinformatics from 1998 to 2025. These affiliations include Central South University, Fudan University, Huazhong University of Science and Technology, Sichuan University, and Southern Medical University. From 1998 to around 2011, publication activity from these institutions was very limited or even absent, reflecting that bioinformatics research in the context of prostate cancer had not yet been extensively developed within these universities.

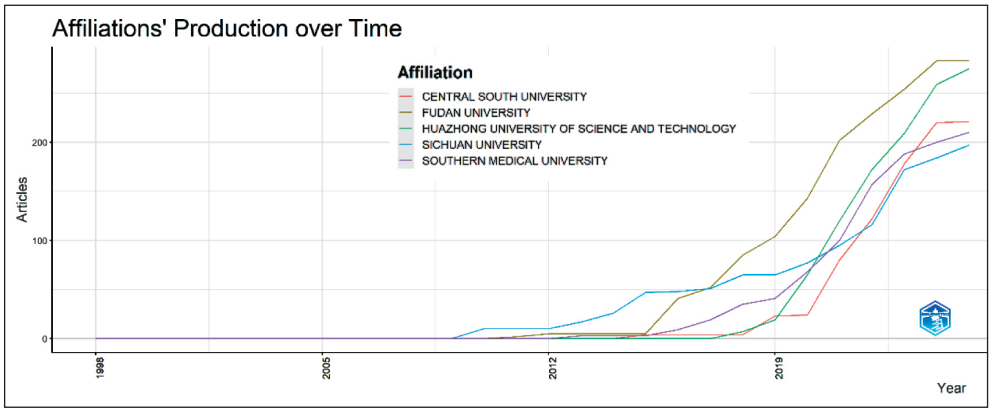



Fig. 4. Trends in research output based on institutional affiliations in prostate cancer and bioinformatics studies. Note: created by the authors
Рис. 4. Тенденции публикаций различных учреждений результатов исследований по проблемам рака предстательной железы и биоинформатики. Примечание: рисунок выполнен авторами

A noticeable increase in publication output began to emerge after 2012, with Huazhong University of Science and Technology and Sichuan University showing early contributions. Between 2018 and 2023, a sharp and consistent rise in scientific production is evident across all five institutions. This trend indicates a growing institutional focus and investment in prostate cancer and bioinformatics research. Among these, Huazhong University of Science and Technology and Southern Medical University led in total article output by 2023, each contributing more than 200 publications. Fudan University and Central South University followed closely behind, while Sichuan University demonstrated steady and competitive growth throughout the same period. We highlighted that this figure illustrates the rapid acceleration of scholarly output from leading Chinese academic institutions in recent years, highlighting their growing global influence in the integration of bioinformatics approaches in cancer research. The data also suggest that these institutions have established strong research infrastructures and collaborations that support continued productivity in this evolving scientific domain.

*Trends in The Most Cited Countries Contributing to Prostate Cancer And Bioinformatics Research*

According to our analysis we highlighted for Figure 5 illustrates the global impact of research publications in the field of Prostate Cancer and Bioinformatics by showing the number of citations received by each country. The United States (USA) stands out significantly as the most cited country, with a total of 32,046 citations, indicating its dominant role and leadership in producing influential research in this area. This suggests that a substantial portion of foundational and high-impact studies originated from U.S.-based institutions. China follows as the second most cited country with 24,153 citations, reflecting the country's rapid growth and increasing prominence in cancer and bioinformatics research. The significant citation count also demonstrates that Chinese publications are being widely referenced and recognized within the international scientific community.

Other countries with notable citation counts include Australia (7,815 citations), Germany (5,260), and Canada (4,849), showing their active contributions

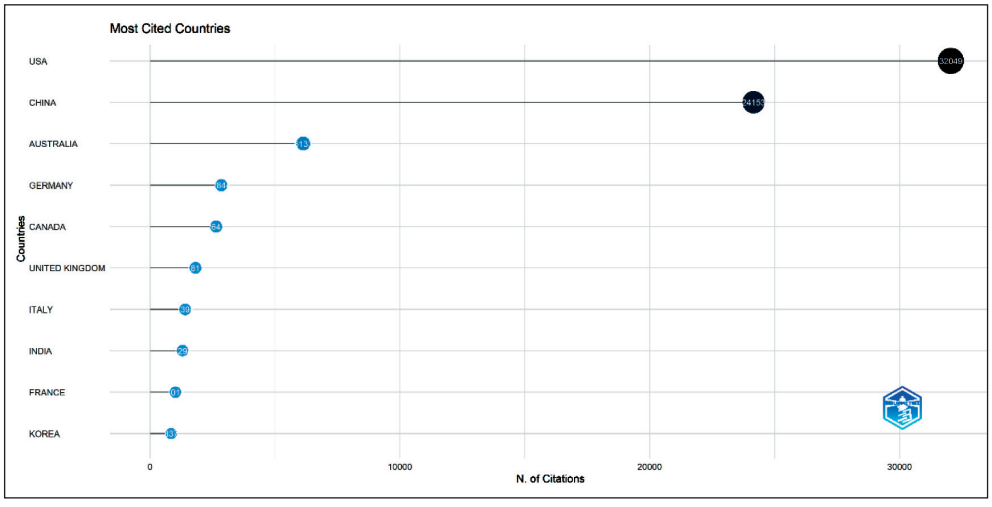



Fig. 5. Most cited country related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics. Note: created by the authors
Рис. 5. Распределение по странам наиболее цитируемых исследований, посвященных раку предстательной железы и биоинформатике. Примечание: рисунок выполнен авторами

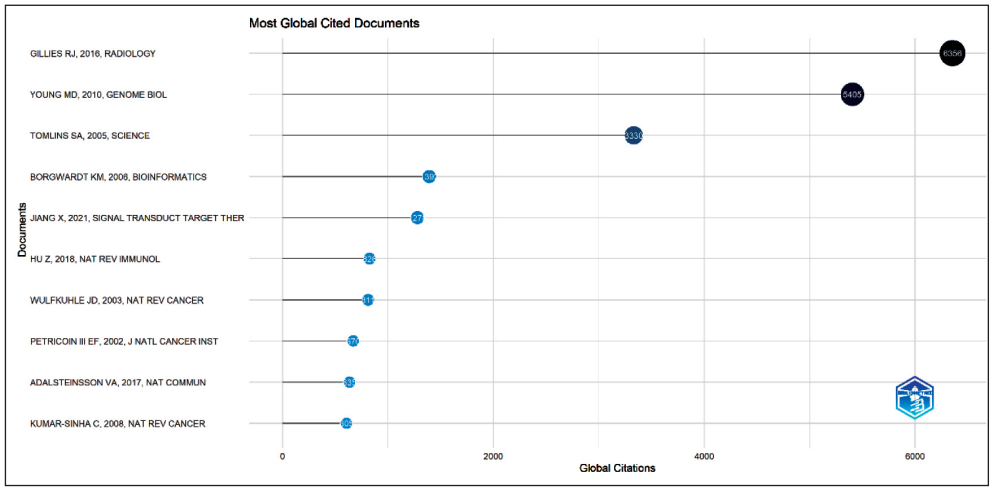



Fig. 6. Most Global cited document related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics. Note: created by the authors
Рис. 6. Наиболее цитируемые мировые публикации, посвященные исследованиям рака предстательной железы и биоинформатике. Примечание: рисунок выполнен авторами

and the relevance of their work in this field. Countries such as the United Kingdom, Italy, India, France, and Korea also appear in the top 10, although with relatively lower citation counts (ranging between approximately 1,500–3,000). These figures suggest that while research efforts are globally distributed, the most impactful and widely cited studies are concentrated in a few leading nations, particularly the USA and China. This figure highlights the geographical distribution of scholarly influence, emphasizing how certain countries are shaping the global research landscape in prostate cancer and bioinformatics through high-impact scientific contributions.

*Most Highly Cited Publications Focus on Trends in Prostate Cancer And Bioinformatics Research*

Our analysis identified the most highly cited publications worldwide within the intersection of prostate cancer and bioinformatics, highlighting the key articles that have profoundly influenced the trajectory and development of research in this domain. Leading the list is the article by Gillies RJ (2016, Radiology), which has amassed 6,356 citations, making it the most cited work in this area. This suggests that the study provided foundational contributions, likely offering critical insights or methodologies related to cancer imaging or radiogenomics pertinent to prostate cancer research. Close behind are the publications by Young MD (2010, Genome Biology) with 5,409 citations and Tomlins SA (2005, Science) with 3,337 citations, both of which likely played pivotal roles in establishing genomic and molecular frameworks that advanced the integration of bioinformatics into prostate cancer studies. Other notable highly cited works include Borgwardt KM (2006, Bioinformatics) with 1,940 citations, Seung X (2021, Signal Transduction Targeted Therapy) with 1,271 citations, and Hu Z (2018, Nature Reviews Immunology) with 1,091 citations. These publications underscore the significance of bioinformatics tools, cancer signaling pathways, and immunological mechanisms within the broader context of prostate cancer research (Figure 6).

Several earlier studies, such as those by Wulfkuhle JD (2003) and Petricoin III EF (2002), continue to receive substantial citations, reflecting their enduring impact – likely in areas such as cancer biomarker discovery and proteomics. This analysis highlights landmark publications that have substantially advanced knowledge in prostate cancer and bioinformatics, emphasizing the interdisciplinary nature of the field that integrates oncology, genomics, immunology, and computational biology.

*Source production overtime related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics*

In this section, we analyze the sources of publication output related to prostate cancer and bioinformatics (Figure 7). The data reveal that all journals experienced a notable increase in publication volume starting around 2016, with a pronounced surge after 2019. Among these, Frontiers in Oncology emerges as the most prolific source, leading in cumulative publications by 2025 and underscoring its pivotal role in disseminating research that integrates bioinformatics within prostate cancer studies. Both Cancers and Frontiers in Genetics also show strong upward trajectories, reflecting heightened multidisciplinary engagement in molecular genetics and computational biology applied to cancer research.

Meanwhile, International Journal of Molecular Sciences and Oncology Letters demonstrate steady yet significant growth, particularly over the last five years, indicating increased emphasis on molecular investigations and the utilization of bioinformatics tools in oncology. The Figure 7 underscores a clear and accelerating trend of research activity in prostate cancer and bioinformatics across several key scientific journals, highlighting the expanding importance of bioinformatics in advancing the understanding and management of prostate cancer.

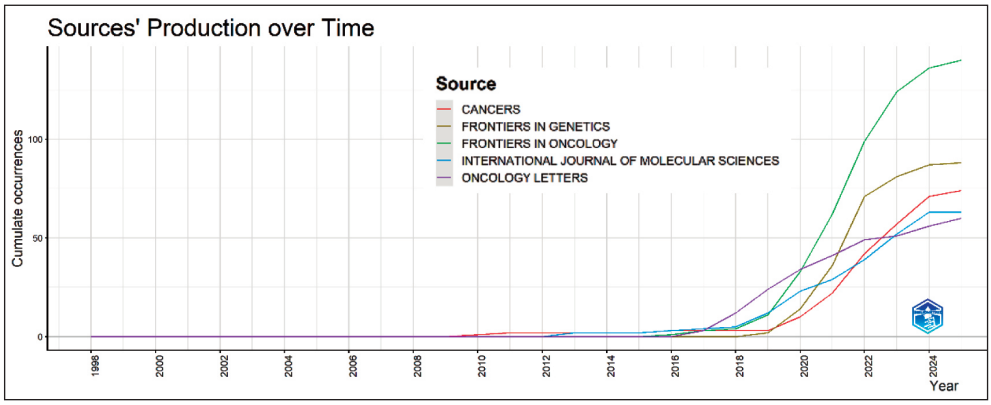



Fig. 7. Source production overtime related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics. Note: created by the authors
Рис. 7. Развитие исследований рака предстательной железы и биоинформатики в зависимости от увеличения объемов производства исходных материалов. Примечание: рисунок выполнен авторами

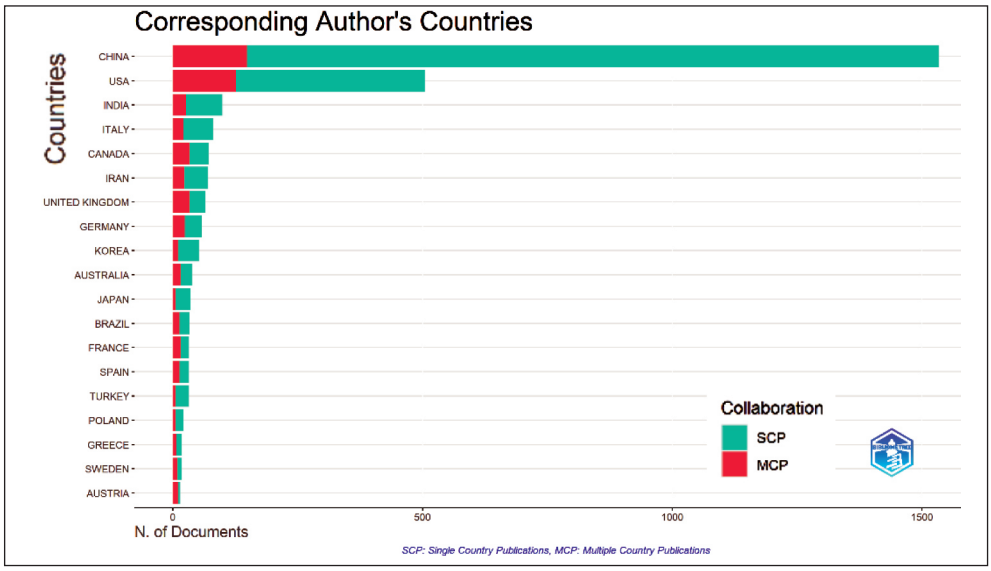



Fig. 8. Corresponding author country related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics. Note: created by the authors
Рис. 8. Тенденции исследований по проблемам рака предстательной железы и биоинформатики в зависимости от страны публикации. Примечание: рисунок выполнен авторами

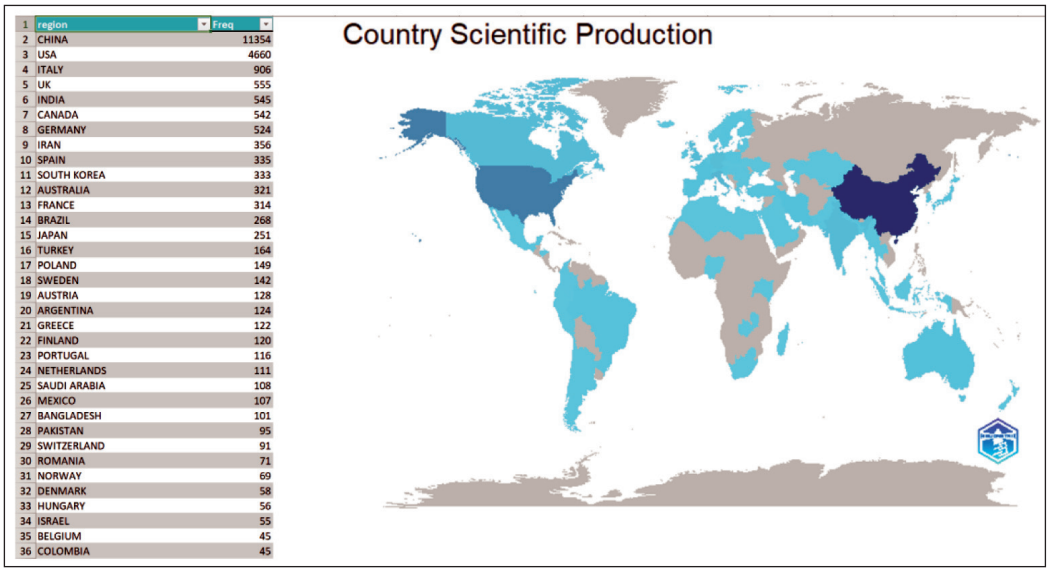
*Corresponding author country related Trend of study of Prostate cancer and Bioinformatics*

Figure 8 displays the distribution of research publications by the corresponding author's country, distinguishing between Single Country Publications (SCP) and Multiple Country Publications (MCP). This visualization provides insight into the geographic landscape and collaborative patterns in prostate cancer and bioinformatics research. China stands out as the top contributor, producing the largest volume of publications, with a strong emphasis on SCPs. This suggests that much of China's research activity in this field is conducted within national borders, with relatively limited international collaboration. In contrast, the United States ranks second in total output but demonstrates a more balanced mix of SCPs and MCPs, reflecting both substantial domestic research and active engagement in international partnerships.

Other countries, such as Italy, also make significant contributions and participate in collaborative networks, but the overall trend highlights that the United States is a central hub for global cooperation, often forming research alliances with numerous countries. Despite high research productivity in both China and the United States, studies indicate that institutional and cross-country collaborations could be further strengthened to enhance knowledge exchange and innovation. This pattern of publication and collaboration underscores the importance of fostering international partnerships to advance the field of prostate cancer bioinformatics, as global cooperation can accelerate scientific progress and improve outcomes through shared expertise and resources

*Trends in Scientific Output by Country in Prostate Cancer And Bioinformatics Research*

Figure 9 presents a visual and quantitative representation of global scientific production in the field of prostate cancer and bioinformatics, combining a world map with a frequency table. The data clearly shows that China is the leading contributor, with a total of




| | region | Freq |
|---|---|---|
| 1 | CHINA | 11354 |
| 2 | USA | 4660 |
| 3 | ITALY | 906 |
| 4 | UK | 555 |
| 5 | INDIA | 545 |
| 6 | CANADA | 542 |
| 7 | GERMANY | 524 |
| 8 | IRAN | 356 |
| 9 | SPAIN | 335 |
| 10 | SOUTH KOREA | 333 |
| 11 | AUSTRALIA | 321 |
| 12 | FRANCE | 314 |
| 13 | BRAZIL | 268 |
| 14 | JAPAN | 251 |
| 15 | TURKEY | 164 |
| 16 | POLAND | 149 |
| 17 | SWEDEN | 142 |
| 18 | AUSTRIA | 128 |
| 19 | ARGENTINA | 124 |
| 20 | GREECE | 122 |
| 21 | FINLAND | 120 |
| 22 | PORTUGAL | 116 |
| 23 | NETHERLANDS | 111 |
| 24 | SAUDI ARABIA | 108 |
| 25 | MEXICO | 107 |
| 26 | BANGLADESH | 101 |
| 27 | PAKISTAN | 95 |
| 28 | SWITZERLAND | 91 |
| 29 | ROMANIA | 71 |
| 30 | NORWAY | 69 |
| 31 | DENMARK | 58 |
| 32 | HUNGARY | 56 |
| 33 | ISRAEL | 55 |
| 34 | BELGIUM | 45 |
| 35 | COLOMBIA | 45 |

Fig. 9. Country Scientific Production Related study of Prostate cancer and Bioinformatics. Note: created by the authors
Рис. 9. Количество исследований по проблемам рака предстательной железы и биоинформатики.
Примечание: рисунок выполнен авторами

11,354 scientific documents, significantly surpassing all other countries. The United States follows as the second most productive country, with 4,660 publications, reflecting its continued prominence in cancer and biomedical research. Italy, the United Kingdom, and India complete the top five, indicating strong involvement from both European and South Asian regions.

Countries such as Canada, Germany, Iran, Spain, South Korea, and Australia also show notable levels of scientific activity, each contributing between 300 to 550 publications. Countries like Japan, Turkey, Sweden, Brazil, and Austria follow with moderate contributions, while a broader range of nations including Argentina, Saudi Arabia, the Netherlands, and several others demonstrate growing participation in this interdisciplinary research area. The accompanying world map uses a gradient of blue shading to visually represent the volume of scientific output, with darker shades indicating higher productivity. This allows for an immediate geographic understanding of research hotspots, which are prominently located in East Asia, North America, and Western Europe. The figure as a whole highlight the global interest and investment in the intersection of bioinformatics and prostate cancer, with China emerging as the central hub of scientific output in this domain

**Discussion**

The bibliometric analysis demonstrates a vigorous and rapidly growing research domain in prostate cancer and bioinformatics spanning from 1998 to 2025. The publication of 3,426 documents across 961 distinct sources, combined with a substantial annual growth rate of 18.42 %, reflects the escalating scientific interest and investment in this interdisciplinary field. An average citation rate of 26.34 per document indicates the considerable impact and significance of these studies within the scholarly community. The predominance of collaborative research, evidenced by the high average number of co-authors per publication and the relatively low proportion of single-authored works, underscores the complex and multidisciplinary nature of prostate cancer research, which frequently necessitates expertise across oncology, genomics, computational biology, and clinical sciences. While the bibliometric findings highlight a robust and expanding research landscape, several important considerations merit attention. Notably, although the volume of publications and growth rate suggest increasing scientific engagement, bibliometric indicators alone may not fully reflect the quality or clinical applicability of the research output. For example, citation metrics can be affected by factors such as self-citation, publication in high-impact journals, or focus on trending topics, which do not necessarily correspond to substantive advancements in patient care or translational outcomes [13, 14].

The co-occurrence network of author keywords further illustrates the thematic diversity and integrative approach characteristic of this field. The identification of five distinct thematic clusters – ranging from computational and omics-driven methodologies to tumor biology, molecular mechanisms, biomarkers, and interdisciplinary cancer research – demonstrates how bioinformatics serves as a critical nexus for advancing understanding across multiple dimensions of prostate cancer [14]. This multifaceted research approach not only facilitates deeper insights into disease mechanisms but also supports the development of precision diagnostics and targeted therapies, reflecting the translational potential of bioinformatics in oncology [15, 16]. The temporal analysis of publication output reveals a clear upward trajectory, particularly after 2013, with an accelerated increase post-2018 and a

peak in 2023. This surge aligns with technological advancements in genomics, big data analytics, and precision oncology, which have collectively transformed prostate cancer research [15, 17]. The recent decline in 2025 publications likely reflects incomplete data rather than a true decrease in research activity, suggesting that the field's growth trend remains strong. These findings emphasize the dynamic evolution of prostate cancer bioinformatics research, driven by continuous innovation and expanding scientific collaboration [18].

Geographically, the United States and China dominate both in publication volume and citation impact, underscoring their leadership roles in shaping the global research agenda. The U.S.'s balanced mix of domestic and international collaborations contrasts with China's predominantly domestic research output, indicating differing strategies in scientific engagement. Other countries such as Australia, Germany, Canada, and several European and Asian nations contribute meaningfully, reflecting a globally distributed research effort. The presence of smaller but active contributors through international collaborations highlights the increasingly interconnected nature of prostate cancer bioinformatics research, fostering knowledge exchange and capacity building across regions [8, 19]. Overall, these patterns suggest that while leadership is concentrated, the field benefits from broad, multinational participation essential for tackling the complex challenges of prostate cancer.

This bibliometric analysis provides an extensive overview of research activity in prostate cancer and bioinformatics from 1998 to 2025, encompassing 3,426 publications across 961 sources and demonstrating a notable annual growth rate of 18.42 %. The breadth of the dataset and the inclusion of various publication types enable a thorough quantitative and thematic exploration, such as the identification of five principal research clusters and a detailed mapping of international collaboration, with 21.04 % of studies involving cross-border partnerships. These findings underscore the multidisciplinary and globally interconnected character of the field, consistent with trends observed in related bibliometric studies, which highlight the increasing integration of artificial intelligence, molecular biology, and imaging technologies in prostate cancer research.

Nevertheless, certain limitations should be acknowledged. Data for the most recent years, particularly 2025, may be incomplete, potentially impacting the accuracy of trend analyses – a challenge also noted in other bibliometric reviews. The exclusive reliance on bibliometric indicators, such as publication and citation counts, restricts the ability to assess the scientific rigor or clinical impact of the research, as these metrics can be influenced by factors unrelated to research quality. Additionally, language and database selection biases may result in the underrepresentation of non-English or less-indexed studies, which could skew the geographic and thematic landscape 38. While the study quantifies international collaboration, it does not evaluate the depth, quality, or outcomes of these partnerships, an area identified as needing further investigation in the literature. This study offers valuable insights into research productivity, thematic evolution, and global collaboration in prostate cancer bioinformatics. However, to fully capture the field's impact and future direction, these quantitative findings should be complemented by qualitative assessments of research quality, clinical relevance, and the effectiveness of collaborative efforts.

## Conclusion

Prostate cancer is a major global health concern due to its complex biology and varied clinical outcomes. Recent advances in bioinformatics – especially in genomics, next-generation sequencing, machine learning, and big data – have accelerated research, enabling deeper insights into disease mechanisms, improved diagnostics, and personalized therapies. From 1998 to 2025, research output in prostate cancer and bioinformatics has grown rapidly, with an annual growth rate of 18.42 %, and is characterized by high collaboration (over 21 % international partnerships) and significant scientific impact (average 26.34 citations per article). Analysis of 3,426 articles reveals five main research themes: computational/omics methods, tumor biology/immunology, molecular mechanisms/cancer progression, biomarkers/gene regulation, and interdisciplinary cancer research. The United States and China are leading contributors, with China producing the most publications (mainly domestic) and the U.S. showing strong international collaboration. Overall, the field is multidisciplinary, highly collaborative, and globally distributed, with research output surging after 2013 due to advances in genomics and precision oncology.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Raychaudhuri R., Lin D.W., Montgomery R.B.* Prostate Cancer: A Review. JAMA. 2025; 333(16): 1433–46. doi: 10.1001/jama.2025.0228.

2. *Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K., Fainberg J., Mungovan S.F., Bratt O., Bray F., Brawley O., Luckenbaugh A.N., Mucci L., Morgan T.M., Carlsson S.V.* 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. Eur Urol. 2023; 84(2): 191–206. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021.

3. *Rebello R.J., Oing C., Knudsen K.E., Loeb S., Johnson D.C., Reiter R.E., Gillessen S., van der Kwast T., Bristow R.G.* Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 9. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0.

4. *Dunn M.W., Kazer M.W.* Prostate cancer overview. Semin Oncol Nurs. 2011; 27(4): 241–50. doi: 10.1016/j.soncn.2011.07.002.

5. *James N.D., Tannock I., N'Dow J., Feng F., Gillessen S., Ali S.A., Trujillo B., Al-Lazikani B., Attard G., Bray F., Compérat E., Eeles R., Fatiregun O., Grist E., Halabi S., Haran Á., Herchenhorn D., Hofman M.S., Jalloh M., Loeb S., MacNair A., Mahal B., Mendes L., Moghul M., Moore C., Morgans A., Morris M., Murphy D., Murthy V., Nguyen P.L., Padhani A., Parker C., Rush H., Sculpher M., Soule H., Sydes M.R., Tilki D., Tunariu N., Villanti P., Xie L.P.* The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. Lancet. 2024; 403(10437): 1683–722. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2.

6. *Zhang S., Zhang T., Kinsella G.K., Curtin J.F.* A review of the efficacy of prostate cancer therapies against castration-resistant prostate cancer. Drug Discov Today. 2025; 30(6): 104384. doi: 10.1016/j.drudis.2025.104384.

7. *Bahmad H.F., Demus T., Moubarak M.M., Daher D., Alvarez Moreno J.C., Polit F., Lopez O., Merhe A., Abou-Kheir W., Nieder A.M., Poppiti R., Omarzai Y.* Overcoming Drug Resistance in Advanced Prostate Cancer by Drug Repurposing. Med Sci (Basel). 2022; 10(1): 15. doi: 10.3390/medsci10010015.

8. *Adam A., Ras R., Bhattu A.S., Raman A., Perera M.* "Researching the Research" in Prostate Cancer: A Comparative Bibliometric Analysis of the Top 100 Cited Articles in the Field of Prostate Cancer. Curr Urol. 2017; 11(1): 26–35. doi: 10.1159/000447191.

9. *Zhu C., Yang J., Liu L., Li B., Sun T., Sheng W., He Q.* Bibliometric analysis of glycolysis and prostate cancer research from 2004 to 2024. Discov Oncol. 2025; 16(1): 34. doi: 10.1007/s12672-025-01790-2.

10. *Hao P., Xin R., Li Y., Na X., Lv X.* Developmental trends and knowledge frameworks in the application of radiomics in prostate cancer: a bibliometric analysis from 2000 to 2024. Discov Oncol. 2024; 15(1): 781. doi: 10.1007/s12672-024-01678-7.

11. *van Eck N.J., Waltman L.* Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. Scientometrics. 2010; 84(2): 523–38. doi: 10.1007/s11192-009-0146-3.

12. *Aria M., Cuccurullo C.* Bibliometrix: An R-tool for Comprehensive Science Mapping Analysis. J Informetrics. 2017; 11: 959–75. doi: 10.1016/j.joi.2017.08.007.

13. *Taquia-Faustino A., Alvitez-Temoche D., Mauricio F., Medina J., Espinoza-Carhuancho F., Mayta-Tovalino F.* Trends, Collaborative Networks, and Impact of Infrared Thermography and Thermal Therapies in Dentistry: A Bibliometric Study. J Contemp Dent Pract. 2024; 25(8): 803–808. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3738.

14. *Shahait M., Ibrahim S., Baqain L., Abdul-Sater Z.* Bibliometric analysis of focal therapy in prostate cancer research. BJUI Compass. 2024; 5(6): 602–609. doi: 10.1002/bco2.353.

15. *Pettini F., Visibelli A., Cicaloni V., Iovinelli D., Spiga O.* Multi-Omics Model Applied to Cancer Genetics. Int J Mol Sci. 2021; 22(11): 5751. doi: 10.3390/ijms22115751.

16. *Medori M.C., Micheletti C., Gadler M., Benedetti S., Guerri G., Cristofoli F., Generali D., Donofrio C.A., Cominetti M., Fioravanti A., Riccio L., Bernini A., Fulcheri E., Calogero A.E., Cannarella R., Stuppia L., Gatta V., Cecchin S., Marceddu G., Bertelli M.* Omics sciences and precision medicine in prostate cancer. Clin Ter. 2023; 174(Suppl 2(6)): 95–103. doi: 10.7417/CT.2023.2476.

17. *Borkar S., Chakole S., Prasad R., Bansod S.* Revolutionizing Oncology: A Comprehensive Review of Digital Health Applications. Cureus. 2024; 16(4): e59203. doi: 10.7759/cureus.59203.

18. *Kim J., Kusko R., Zeskind B., Zhang J., Escalante-Chong R.* A primer on applying AI synergistically with domain expertise to oncology. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021; 1876(1): 188548. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188548.

19. *Passas I.* Bibliometric Analysis: The Main Steps. *Encyclopedia*. 2024; 4(2): 1014–25. doi: 10.3390/encyclopedia4020065.

Поступила/Received 26.06.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 21.01.2026
Принята к публикации/Accepted 11.03.2026

## ABOUT THE AUTHORS

**Lalu Muhammad Irham,** PhD, Assistant Professor, Head of Scientifict Publication**,** Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 57195464918. Researcher ID (WOS): GON-7984-2022. ORCID: 0000-0002-0091-4887.

**Wirawan Adikusuma,** PhD, Assistant Professor, Researcher, Research Center for Computing, Research Organization for Electronics and Informatics, National Research and Innovation Agency (BRIN) (Cibinong, Indonesia). Author ID (Scopus): 57194502515. Researcher ID (WOS): AAI-2258-2019. ORCID: 0000-0001-9165-690X.

**Sabiah Khairi,** PhD, Assistant Professor, Researcher, Research Center for Computing, Research Organization for Electronics and Informatics, National Research and Innovation Agency (BRIN) (Cibinong, Indonesia). Author ID (Scopus): 58036850700. Researcher ID (WOS): MCY-5377-2025 ORCID: 0000-0002-4412-1176.

**Syarifatul Mufidah,** PhD, Assistant Professor, Lecturer, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta. Indonesia). Author ID (Scopus): 57195618770. Researcher ID (WOS): OZE-3328-2025. ORCID: 0000-0002-8402-5760.

**Rahmat Dani Satria,** MD, PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada; Staff, Integrated Laboratory Installation, Dr. Sardjito General Hospital (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 57223022141. Researcher ID (WOS): AAP-6032-2021 ORCID: 0000-0002-7910-4325.

**Eko Mugiyanto,** PhD, Assistant Professor, Head of professional program, Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan (Pekalongan, Indonesia). Author ID (Scopus): 57217157918. Researcher ID (WOS): ABH-5751-2020. ORCID: 0000-0001-9777-4800.

**Indra Jaya,** MD, Assistant Professor, Urology Division, Surgery Department, Arifin Achmad General Regional Hospital; Assistant Professor, Faculty of Medicine, Universitas Riau (Riau, Pekanbaru, Indonesia); Assistant Professor, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran (West Java, Bandung, Indonesia). Author ID (Scopus): 57951946300. Researcher ID (WOS): JXM-0400-2024. ORCID: 0000-0002-7794-067X.

**Darmawi Darmawi,** PhD, Assistant Professor, vice dean, Faculty of Medicine, Universitas Riau (Riau, Pekanbaru, Indonesia). Author ID (Scopus): 55414062100. Researcher ID (WOS): HGB-5380-2022. ORCID: 0000-0002-7794-067X.

**Petrina Theda Philothra,** MD, Clinician, Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital Yogyakarta City (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 57883717600. ORCID: 0009-0007-7023-6851.

**Desti Rahmawati,** BSc Pharm, Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 60217399900. ORCID: 0009-0007-9637-7812.

**Siska Widiastuti,** BSc Pharm, Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 57222962150. ORCID: 0009-0004-7732-6583.

**Putri Permata Suka Admanegara,** BSc Pharm, Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 60043056300. ORCID: 0009-0002-1197-6490.

**Rista Yulianti,** BSc Pharm, Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). Author ID (Scopus): 60217399800. ORCID: 0009-0000-8763-5348.

**Brilliant Citra Wirashada,** MD, Lecturer, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Surabaya (Surabaya, Indonesia). Author ID (Scopus): 57214883073. ORCID: 0009-0006-2419-7380.

**Baik Heni Rispawati,** MSc, Assistant Professor, Institut Kesehatan YARSI Mataram (Mataram, Indonesia). Author ID (Scopus): 60217347800. ORCID: 0009-0007-0899-4141.

**Rockie Chong,** PhD, Researcher, Department of Chemistry and Biochemistry, University of California (Los Angeles, USA). Author ID (Scopus): 55791357700. ORCID: 0000-0001-6736-9687.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Lalu Muhammad Irham:** study conception and design, funding acquisition, manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Wirawan Adikusuma:** computational analysis, manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Sabiah Khairi:** computational analysis.
**Syarifatul Mufidah:** computational analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Rahmat Dani Satria:** computational analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Eko Mugiyanto:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Indra Jaya:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Darmawi Darmawi:** manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Petrina Theda Philothra:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Desti Rahmawati:** manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Siska Widiastuti:** manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Putri Permata Suka Admanegara:** manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Rista Yulianti:** manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Brilliant Citra Wirashada:** manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Baik Heni Rispawati:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
**Rockie Chong:** manuscript writing, 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***

*We express our sincere gratitude to the Directorate of Research and Community Service, Directorate General of Research and Development, Ministry of Higher Education, Science, and Technology of the Republic of Indonesia, for their financial support of this study through Multi-Year Grant (Ongoing) No. 195/DST/C3/DT.05.00/2026.*

***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Lalu Muhammad Irham,** PhD, доцент, руководитель отдела научных публикаций, фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 57195464918. Researcher ID (WOS): GON-7984-2022. ORCID: 0000-0002-0091-4887.
**Wirawan Adikusuma,** PhD, доцент, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр вычислительной техники, Научно-исследовательская организация электроники и информатики, Национальное агентство исследований и инноваций (BRIN) (г. Чибинонг, Индонезия). Author ID (Scopus): 57194502515. Researcher ID (WOS): AAI-2258-2019. ORCID: 0000-0001-9165-690X.
**Sabiah Khairi,** PhD, доцент, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр вычислительной техники, Научно-исследовательская организация электроники и информатики, Национальное агентство исследований и инноваций (BRIN) (г. Чибинонг, Индонезия). Author ID (Scopus): 58036850700. Researcher ID (WOS): MCY-5377-2025. ORCID: 0000-0002-4412-1176.
**Syarifatul Mufidah,** PhD, доцент, преподаватель, фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 57195618770. Researcher ID (WOS): OZE-3328-2025. ORCID: 0000-0002-8402-5760.
**Rahmat Dani Satria,** MD, PhD, доцент кафедры клинической патологии и лабораторной медицины, факультет медицины, общественного здравоохранения и сестринского дела, Университет Гаджа Мада; сотрудник интегрированной лабораторной установки, Больница общего профиля доктора Сарджито (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 57223022141. Researcher ID (WOS): AAP-6032-2021. ORCID: 0000-0002-7910-4325.
**Eko Mugiyanto,** PhD, доцент, руководитель профессиональной программы кафедры фармации, факультет медицинских наук, Университет Мухаммадии Пекаджанган Пекалонган (г. Пекалонган, Индонезия). Author ID (Scopus): 57217157918. Researcher ID (WOS): ABH-5751-2020. ORCID: 0000-0001-9777-4800.
**Indra Jaya,** MD, доцент отделения урологии хирургического отделения, Главная районная больница Арифин Ахмад; доцент, медицинский факультет, Университет Риау (Риау, г. Пеканбару, Индонезия); доцент, медицинский факультет, Университет Паджаджаран (Западная Ява, г. Бандунг, Индонезия). Author ID (Scopus): 57951946300. Researcher ID (WOS): JXM-0400-2024. ORCID: 0000-0002-7794-067X.
**Darmawi Darmawi,** PhD, доцент, заместитель декана медицинского факультета, Университет Риау (Риау, г. Пеканбару, Индонезия). Author ID (Scopus): 55414062100. Researcher ID (WOS): HGB-5380-2022. ORCID: 0000-0002-7794-067X.
**Petrina Theda Philothra,** MD, врач, отделение реабилитационной медицины, Больница общего профиля города Джокьякарта (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 57883717600. ORCID: 0009-0007-7023-6851.
**Desti Rahmawati,** BSc Pharm, фармацевт фармацевтического факультета, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 60217399900. ORCID: 0009-0007-9637-7812.
**Siska Widiastuti,** BSc Pharm, фармацевт фармацевтического факультета, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индо-

незия). Author ID (Scopus): 57222962150. ORCID: 0009-0004-7732-6583.
**Putri Permata Suka Admanegara,** BSc Pharm, фармацевт, фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 60043056300. ORCID: 0009-0002-1197-6490.
**Rista Yulianti,** BSc Pharm, фармацевт фармацевтического факультета, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). Author ID (Scopus): 60217399800. ORCID: 0009-0000-8763-5348.
**Brilliant Citra Wirashada,** MD, преподаватель кафедры хирургии, медицинский факультет, Университет Мухаммадии Сурабая (г. Сурабая, Индонезия). Author ID (Scopus): 57214883073. ORCID: 0009-0006-2419-7380.
**Baik Heni Rispawati,** MSc, доцент, Институт Кесехатан ЯРСИ Матарам (г. Матарам, Индонезия). Author ID (Scopus): 60217347800. ORCID: 0009-0007-0899-4141.
**Rockie Chong,** PhD, научный сотрудник кафедры химии и биохимии, Калифорнийский университет (г. Лос-Анджелес, США). Author ID (Scopus): 55791357700. ORCID: 0000-0001-6736-9687.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Lalu Muhammad Irham:** разработка концепции и дизайна исследования, привлечение финансирования, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Wirawan Adikusuma:** вычислительный анализ, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Sabiah Khairi:** вычислительный анализ.
**Syarifatul Mufidah:** вычислительный анализ, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Rahmat Dani Satria:** вычислительный анализ, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Eko Mugiyanto:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Indra Jaya:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Darmawi Darmawi:** написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Petrina Theda Philothra:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Desti Rahmawati:** написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Siska Widiastuti:** написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Putri Permata Suka Admanegara:** написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Rista Yulianti:** написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Brilliant Citra Wirashada:** написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Baik Heni Rispawati:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Rockie Chong:** написание статьи, 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***

*Мы выражаем искреннюю благодарность Управлению исследований и общественных (государственных, муниципальных) услуг, Генеральному управлению исследований и разработок Министерства высшего образования, науки и технологий Республики Индонезия за финансовую поддержку данного исследования в рамках многолетнего гранта (действующего) № 195/DST/C3/DT.05.00/2026.*

***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-170-178
УДК: 618.19-006.6-033.2:611.71]-073.916

CC BY 4.0

Для цитирования: *Иванова А.Г., Брагина О.Д., Варвашеня Р.Н., Ларькина М.С., Чернов В.И., Романова А.А., Фролова И.Г., Табакаев С.А., Паталяк С.В., Бритвина М.А.* Возможности диагностики костных метастазов у больных люминальным раком молочной железы с помощью таргетной GRPR-визуализации. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 170–178. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-170-178
For citation: *Ivanova A.G., Bragina O.D., Varvashenya R.N., Larkina M.S., Chernov V.I., Romanova A.A., Frolova I.G., Tabakaev S.A., Patalyak S.V., Britvina M.A.* Potential of targeted GRPR imaging for the detection of bone metastases in patients with luminal breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 170–178. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-170-178

# ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ ЛЮМИНАЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ТАРГЕТНОЙ GRPR-ВИЗУАЛИЗАЦИИ

**А.Г. Иванова[1], О.Д. Брагина[1,2], Р.Н. Варвашеня[2,3], М.С. Ларькина[2,3], В.И. Чернов[1,2], А.А. Романова[1], И.Г. Фролова[1], С.А. Табакаев[1], С.В. Паталяк[1], М.А. Бритвина[4]**

[1]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, Томск, пр-т Ленина, 30
[3]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2
[4]ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»
Россия, 634050, Томск, пр-т Ленина, 115

**Аннотация**

**Актуальность.** Люминальный рак молочной железы встречается в 60–80 % случаев и характеризуется высокой частотой метастазирования в кости, что определяет необходимость своевременного выявления отдаленных очагов. Традиционные методы визуализации имеют ограниченную чувствительность, особенно в отношении очагов малого размера. В связи с этим актуальна разработка высокочувствительных методов более ранней диагностики метастазов в кости. Перспективным направлением является таргетная радионуклидная визуализация рецептора гастрин-высвобождающего пептида (GRPR), гиперэкспрессия которого ассоциирована с рецептором эстрогена, с использованием радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) на основе антагонистов GRPR. Доклинические исследования продемонстрировали перспективность использования для этих целей РФЛП [$^{99m}$Tc]Tc-DB8. **Цель исследования** – демонстрация возможностей РФЛП [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в диагностике костных метастазов у больных люминальным РМЖ. **Описание клинических случаев. Клинический случай № 1.** Пациентка К., 51 год, диагноз: Рак правой молочной железы, IIIC стадия (T2N3M0), мультицентричный рост, метастатическое поражение аксиллярных и подключичных лимфоузлов. ОФЭКТ/КТ выполнена через 2 ч после внутривенного введения РФЛП [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозировке протеина 80 мкг. По результатам исследования помимо первичной опухоли и метастатических лимфоузлов выявлен высокий уровень аккумуляции препарата [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в проекции V ребра справа по средней аксиллярной линии. Повторный анализ компьютерных томограмм органов грудной клетки (КТ ОГК) подтвердил наличие очага литической деструкции, расцененного как возможный метастаз и взятого под наблюдение. При КТ ОГК в динамике в указанной проекции визуализировался участок неравномерных склеротических изменений, что интерпретировано как ответ на терапию. **Клинический случай № 2.** Пациентка Д., 42 года, диагноз: Рак правой молочной железы IV стадии (T1N1M1), метастаз в аксиллярный лимфоузел, множественные метастазы в костях. ОФЭКТ/КТ проведена через 2 ч после инъекции РФЛП [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозировке 80 мкг, при которой помимо визуализации первичного очага и метастатически измененного

**Иванова Анастасия Григорьевна,** anfioran@yandex.ru

лимфоузла выявлена высокая аккумуляция РФЛП в проекции LII-SII, в подвздошной и седалищной костях, в заднем отрезке VII ребра справа. **Заключение.** Результаты клинического исследования с использованием препарата [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 продемонстрировали высокую диагностическую эффективность метода в визуализации костных метастазов у больных люминальным РМЖ.

**Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, DB8, GRPR, радионуклидная диагностика.**

# POTENTIAL OF TARGETED GRPR IMAGING FOR THE DETECTION OF BONE METASTASES IN PATIENTS WITH LUMINAL BREAST CANCER

**A.G. Ivanova[1], O.D. Bragina[1,2], R.N. Varvashenya[2,3], M.S. Larkina[2,3], V.I. Chernov[1,2], A.A. Romanova[1], I.G. Frolova[1], S.A. Tabakaev[1], S.V. Patalyak[1], M.A. Britvina[4]**

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia
[2]National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia
[3]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia
[4]Tomsk Regional Oncology Center
115, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

**Abstract**

**Background.** Luminal breast cancer, comprising 60–80 % of cases, is characterized by a high frequency of bone metastasis, necessitating continuous surveillance for early detection of distant metastases. Traditional imaging methods have limited sensitivity, especially for small lesions. Therefore, the development of highly sensitive methods for early diagnosis is relevant. Targeted radionuclide imaging of the gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) using antagonist-based radiopharmaceuticals, such as [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 is a promising non-invasive method for detecting small lesions. **The aim of the study** was to demonstrate the potential of [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 for detecting bone metastases in patients with luminal breast cancer**. Case report 1**. A 51-year-old woman diagnosed with stage IIIC right breast cancer (T2N3M0), with multicentric growth, metastatic involvement of the axillary and subclavian lymph nodes, underwent SPECT/CT 2 hours after the intravenous administration of [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 at a protein dose of 80 μg. The detection of a high-uptake [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 lesion in the right 5th rib, confirmed as a lytic bone destruction on CT, indicated a high suspicion of bone metastasis. Followup chest CT showed an area of uneven sclerotic changes, interpreted as a response to therapy. **Case report 2.** A 42-year-old woman was diagnosed with stage IV right breast cancer (T1N1M1), metastatic involvement of the axillary lymph node, and multiple bone metastases. A SPECT/CT performed 2 hours after the intravenous injection of [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 at a dose of 80 μg revealed high uptake of the radiopharmaceutical in the primary tumor, metastatic lymph nodes, and extensive bone metastases. Specifically, the radiopharmaceutical accumulated in the L2-S2 vertebrae, the right ilium and ischium, and the posterior segment of the 7th rib on the right, identifying these as metastatic sites. **Conclusion.** Results of the clinical study on [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 demonstrated its high efficacy in detecting bone metastases in patients with luminal breast cancer.

**Key words: luminal breast cancer, DB8, GRPR, radionuclide diagnostics.**

## Введение

Люминальный рак является наиболее распространенным молекулярно-биологическим подтипом (60–80 %) рака молочной железы (РМЖ), который характеризуется относительно благоприятным прогнозом и чувствительностью к гормональной терапии [1]. В то же время данный подтип обладает более высокой частотой выявления метастазов в кости. Ретроспективное исследование J.H. Fan et al. [2], включавшего 2 393 пациентки с распространенным РМЖ, продемонстрировало, что наибольшая склонность к развитию костных метастазов отмечалась при люминальных формах: костное поражение диагностировано у 51,1 % пациенток с люминальным А и у 44,7 % с люминальным В подтипом. Наличие отдаленных метастазов оказывает значительное влияние на общую выживаемость пациенток с раком молочной железы. При этом медиана выживаемости при изолированном поражении костей составляет

26–30 мес, пятилетняя выживаемость варьирует в пределах 22–38 % [3–5].

В настоящее время для оценки состояния костей у больных РМЖ в клинической практике используются остеосцинтиграфия с $^{99m}$Tc-мечеными дифосфонатами (чувствительность – 62–90 %, специфичность – 74–91 %), магнитно-резонансная томография (чувствительность – 94 %, специфичность – 98 %), компьютерная томография (чувствительность – 70 %, специфичность – 98 %), а также позитронно-эмиссионная томография с $^{18}$F-дезоксиглюкозой (чувствительность – 94 %, специфичность – 98 %) [6–8]. Однако несмотря на широкую доступность и высокую диагностическую эффективность, данные методы визуализации обладают рядом недостатков: высокой стоимостью, потребностью в большинстве случаев проведения дополнительных уточняющих исследований (необходимость включения нескольких анатомических областей), а также, прежде всего, ограниченной чувствительностью в оценке распространенности опухолевого поражения (включая первичную опухоль и метастазы в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы и ткани) [9, 10].

Важно отметить, что у больных люминальным раком молочной железы в ряде случаев может наблюдаться различный уровень экспрессии рецепторов между первичной опухолью и метастатическими очагами [11]. Согласно данным S. Shiino et al. [12], проанализировавших показатели несоответствия экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) у больных РМЖ в 11 исследованиях, различия в экспрессии РЭ составили 19,7 %, для РП – 32,5 %. Аналогичный метаанализ, проведенный W.A.M.E. Schrijver et al. [13], продемонстрировал сопоставимые результаты у 6 118 пациентов в 39 исследованиях, при этом суммарные показатели несоответствия для РЭ и РП составили 19,3 и 30,9 % соответственно. К сожалению, проведение морфологической верификации метастазов не всегда возможно из-за технических трудностей забора материала и высокой вероятности развития осложнений.

Учитывая мировые тенденции, большое внимание уделяется изучению методов таргетной радионуклидной визуализации, открывающей перспективы для оптимизации диагностического этапа за счет сокращения числа исследований и связанных с ними экономических затрат, а также способствующей реализации персонализированного подхода к выбору терапевтической тактики. Данный метод основан на использовании радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), состоящих из таргетного модуля и радиоизотопа. Нацеливающий модуль взаимодействует с внеклеточной частью опухолевого рецептора, в то время как электромагнитное излучение, испускаемое радионуклидом, фиксируется используемой аппаратурой (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)). Такой подход обеспечивает не только анатомическую визуализацию опухолевых очагов, но и предоставляет ценную информацию о биологических характеристиках опухоли [14]. Полученные к настоящему моменту результаты в отношении рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu) с использованием альтернативных каркасных протеинов продемонстрировали эффективность в анатомической детекции опухолевых очагов и молекулярной оценке экспрессии HER2/neu в выявленных анатомических структурах [14, 15].

Актуальным для больных люминальным РМЖ направлением является радионуклидная визуализация рецептора гастрин-высвобождающего пептида (GRPR, Gastrin-Releasing Peptide Receptor) – трансмембранного белка, оказывающего влияние на рост и пролиферацию как нормальных, так и атипичных клеток посредством активации внутриклеточных сигнальных каскадов. Установлено, что экспрессия GRPR в злокачественных опухолях молочной железы достоверно выше, чем в нормальных тканях, при этом она положительно коррелирует с уровнем экспрессии рецептора эстрогена. Наибольшая частота гиперэкспрессии GRPR регистрируется при люминальных формах: у 86,2 % пациенток с люминальным А, у 70,5 % – с люминальным В HER2-негативным и у 82,8 % – с люминальным В HER2-положительным РМЖ, значительно реже этот рецептор экспрессируется при HER2-положительном (21,3 %) и трижды негативном (7,8 %) подтипах, что подчеркивает потенциальную значимость GRPR в качестве мишени для оценки распространенности опухолевого процесса у больных с эстроген-положительными опухолями [16].

Учитывая опыт в разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов в отделении радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии ТНИМЦ, направленных на детекцию различных молекулярных мишеней, в том числе рецептора HER2/neu, а также отсутствие РФЛП, отвечающего оптимальным характеристикам для обнаружения GPRP в опухолях молочной железы и метастатических очагах, отделением радионуклидной терапии и диагностики в коллаборации с Томским политехническим и Уппсальским (г. Уппсала, Швеция) университетами синтезирован новый радиофармацевтический лекарственный препарат на основе антагониста GRPR – [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 [14–17]. По результатам *in vitro* и *in vivo* доклинических исследований молекула продемонстрировала высокую специфичность и аффинность к GRPR, а также отсутствие токсического действия при введении РФЛП лабораторным животным. Полученные экспериментальные данные послужили обоснованием для запуска I фазы клинических исследований, в рамках которой была подтверждена

безопасность [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 при внутривенном введении пациентам, а также продемонстрирован высокий уровень его накопления в первичных опухолях с положительным статусом рецептора эстрогена с использованием дозировки 80 мкг и проведением ОФЭКТ/КТ через 2 ч после инъекции по сравнению с опухолями, не экспрессирующими данный маркер [17].

**Цель исследования** – демонстрация возможностей радиофармацевтического лекарственного препарата [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в диагностике костных метастазов у больных люминальным раком молочной железы.

***Клинический случай № 1***

*Пациентка К., 51 год, поступила в амбулаторно-поликлиническое отделение НИИ онкологии ТНИМЦ в декабре 2023 г. с диагнозом: Рак правой молочной железы, IIIC (cT2N3M0) стадия, мультицентричный рост, метастатическое поражение аксиллярных и подключичных лимфатических узлов справа. Гистологическое заключение: инвазивная дольковая карцинома молочной железы, G2. ИГХ: рецептор эстрогена – 6 баллов, рецептор прогестерона – 8 баллов, HER2/neu отрицательный (0), Ki65 25 % – люминальный В подтип. Поражение регионарных лимфоузлов подтверждено результатами цитологического исследования. Пациентке выполнен полный объем клинико-инструментальных исследований согласно Российским клиническим рекомендациям [18]. По результатам остеосцинтиграфии с $^{99m}$Tc-Пирофосфатом и компьютерной томографии органов грудной клетки данных за отдаленные метастазы не получено.*

*При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости через 2 ч после внутривенной инъекции РФЛП [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозировке протеина 80 мкг все выявленные ранее опухолевые очаги были визуализированы ($SUV_{max}$ ПО=2,97, $SUV_{max}$ мЛУ=2,16), а их расположение соответствовало данным, полученным при стандартных методах диагностики. Дополнительно при анализе полученных результатов обратила на себя внимание высокая аккумуляция препарата [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в проекции V ребра справа по средней аксиллярной линии (рис. 1) ($SUV_{max}$ = 1,29).*

*При пересмотре компьютерной томограммы органов грудной клетки (ОГК) в указанной проекции был выявлен участок литической деструкции, размером 19×5 мм (рис. 2А), который был оставлен на динамическое наблюдение.*

*На базе НИИ онкологии ТНИМЦ пациентка получила комбинированное лечение в объеме предоперационной химиотерапии и радикальной мастэктомии справа. По результатам планового гистологического исследования операционного материала выявлены признаки слабого лечебного патоморфоза. Следующим этапом назначены дистанционная лучевая терапия на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока и последующая адъювантная гормонотерапия ингибиторами ароматазы на фоне лекарственной овариальной супрессии.*

*При контрольной компьютерной томографии ОГК после комбинированного лечения в проекции V ребра справа по средней аксиллярной линии отмечался участок неравномерных склеротических изменений, размером 26×5 мм (рис. 2Б), что расценено как терапевтический эффект. Остеосцинтиграфия после проведения лечения не выполнялась.*

*В настоящее время пациентка принимает ингибиторы ароматазы и находится на динамическом наблюдении в НИИ онкологии ТНИМЦ без признаков прогрессирования заболевания.*

***Клинический случай № 2***

*Пациентка Д., 42 года, обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение Томского областного онкологического диспансера (ТООД) в*

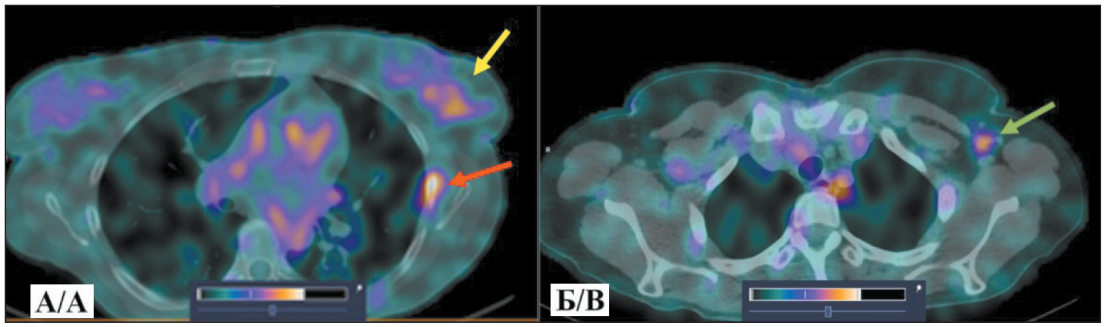



Рис. 1. ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки больной К. через 2 ч после инъекции [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозировке протеина 80 мкг: А – желтая стрелка указывает на первичную опухоль, красная стрелка – на участок гиперфиксации РФЛП в проекции V ребра по средней аксиллярной линии справа; Б – зеленая стрелка указывает на метастатический аксиллярный лимфоузел. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Chest SPECT/CT performed 2 hours after injection of [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 at a protein dose of 80 μg: A – yellow arrow indicates the primary tumor, red arrow indicates the area of increased radiopharmaceutical uptake in the projection of the 5th rib along the right mid-axillary line; B – green arrow indicates the metastatic axillary lymph node. Note: created by the authors

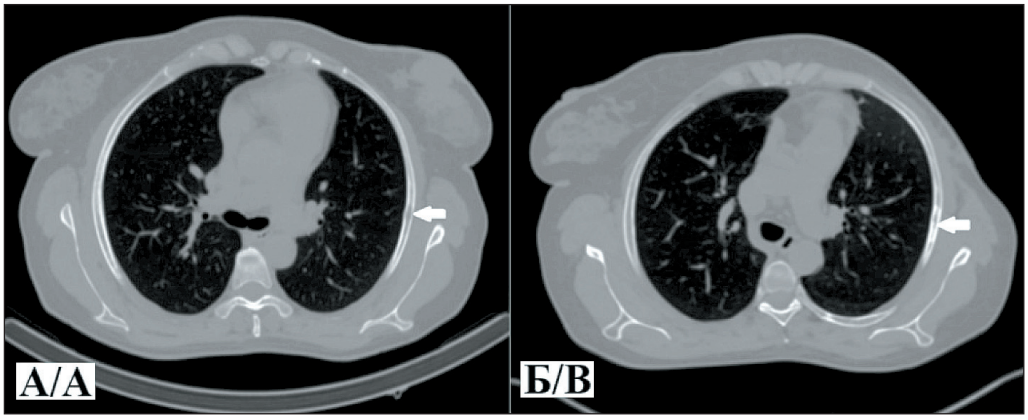



Рис. 2. А – компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (костное окно) больной К. до лечения (белой стрелкой указан участок литической деструкции в V ребре по средней аксиллярной линии справа, размером 19×5 мм); Б – исследование через 11 мес после лечения (белой стрелкой указан участок неравномерных склеротических изменений в V ребре по средней аксиллярной линии справа, размером 26×5 мм). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. A – chest CT in axial projection (bone window) performed before treatment (white arrow indicates an area of lytic destruction measuring 19×5 mm in the 5th rib along the right mid-axillary line); B – chest CT performed after treatment (white arrow indicates an area of uneven sclerotic changes measuring 26×5 mm in the 5th rib along the right mid-axillary line). Note: created by the authors

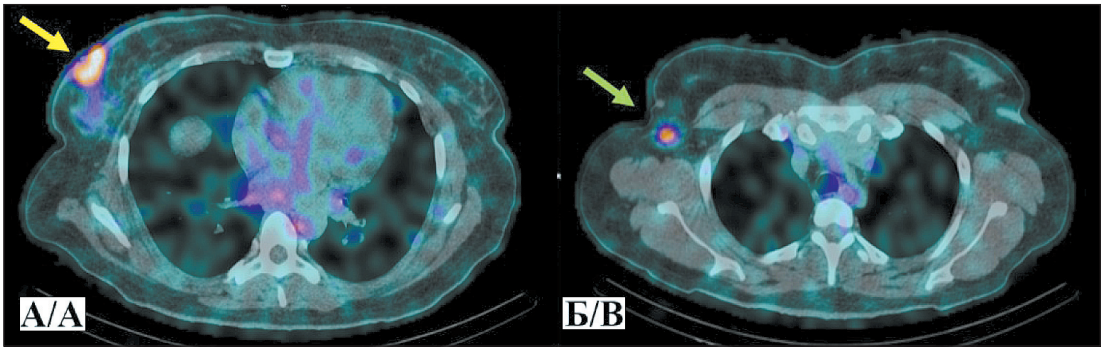



Рис. 3. ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки больной Д. через 2 ч после инъекции [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозировке протеина 80 мкг: А – желтая стрелка указывает на первичную опухоль; Б – зеленая стрелка указывает на метастатический аксиллярный лимфоузел. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Chest SPECT/CT performed 2 hours after injection of [$^{99m}$Tc]TcDB8 at a protein dose of 80 μg: A – yellow arrow indicates the primary tumor; B – green arrow indicates the metastatic axillary lymph node. Note: created by the authors

*марте 2025 г. после обследования по поводу образования правой молочной железы, был верифицирован рак правой молочной железы. Гистологическое заключение: инвазивная протоковая карцинома, степень злокачественности – G2. ИГХ: рецептор эстрогена – 6 баллов, рецептор прогестерона – 5 баллов, HER2/neu – отрицательный (1+), Ki67 – 37 %, что соответствует люминальному В молекулярному подтипу. При УЗИ регионарных лимфатических узлов в аксиллярной области выявлен гипоэхогенный лимфоузел с утолщением коркового слоя, после чего проведена тонкоигольная аспирационная биопсия, метастатическое поражение лимфоузла подтверждено цитологически.*

*По данным остеосцинтиграфии, выполненной в марте 2025 г., в проекции тел L2, L3, L4, L5, S1, S2, седалищной и подвздошной костей, заднего отрезка VII ребра справа определялись участки гиперфиксации радиофармпрепарата $^{99m}$Tc-Пирофосфата.*

*Окончательный диагноз после завершения обследования: Рак правой молочной железы, IV (cT1N1M1) стадия. Пациентка направлена в НИИ онкологии ТНИМЦ для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, по результатам которой через 2 ч после внутривенного введения [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозе протеина 80 мкг зарегистрировано интенсивное накопление препарата в первичной опухоли, метастатическом аксиллярном лимфатическом узле ($SUV_{max}$ ПО=3,45, $SUV_{max}$ мЛУ=2,52) (рис. 3), а также в проекции L2-L5 ($SUV_{max}$=3,06), S1, S2 ($SUV_{max}$=5,92), подвздошной ($SUV_{max}$=3,48) и седалищной ($SUV_{max}$=5,97) костей справа, заднего отрезка VII ребра справа ($SUV_{max}$=1,54) (рис. 4). При анализе результатов компьютерной томографии на снимках определялись участки литической деструкции в телах L2, L3, L4 с формированием патологического компрессионного перелома, а также в L5, S1, S2, в подвздошной и седалищной костях, в заднем отрезке VII ребра справа.*

*По результатам онкологического консилиума принято решение начать лечение с курсов полихимиотерапии на первом этапе. В настоящее время*

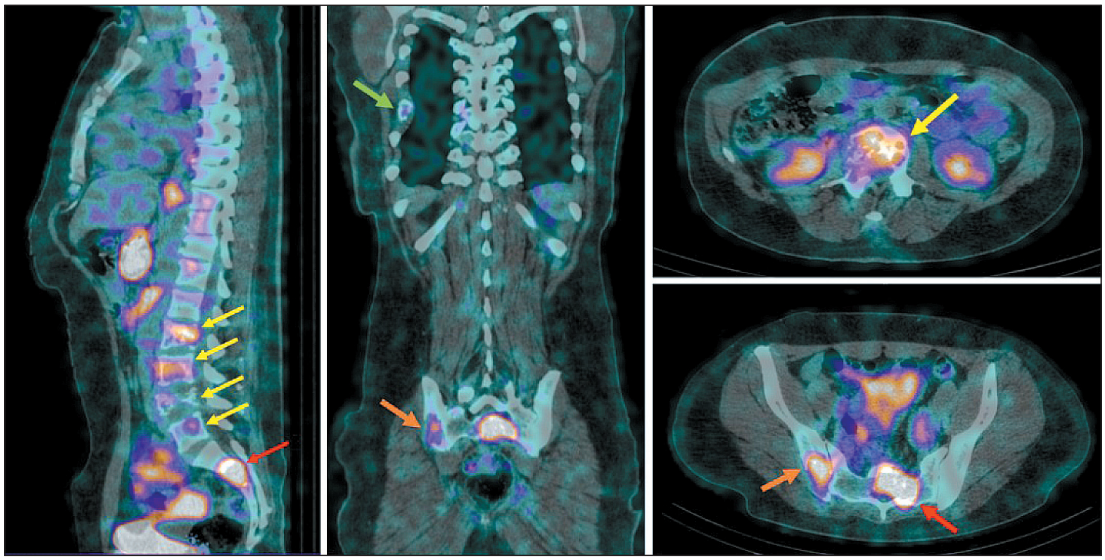


Рис. 4. ОФЭКТ/КТ больной Д. через 2 ч после инъекции [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 в дозировке протеина 80 мкг. Стрелками отмечены участки гиперфиксации РФЛП в проекции тел LII-LV (желтая стрелка), S1-SII (красная стрелка), подвздошной и седалищной костей справа (оранжевая стрелка), заднего отрезка VII ребра справа (зеленая стрелка). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. SPECT/CT performed 2 hours after injection of [$^{99m}$Tc]TcDB8 at a protein dose of 80 μg. The arrows indicate areas of increased radiopharmaceutical uptake in the projection of the L2–L5 vertebral bodies (yellow arrow), S1–S2 vertebral bodies (red arrow), the right ilium and ischium (orange arrow), and the posterior segment of the 7th rib on the right (green arrow). Note: created by the authors

*пациентка продолжает назначенное лечение на базе ТООД.*

## Обсуждение

Люминальный рак молочной железы характеризуется наиболее высокой частотой метастазирования в костную ткань, что оказывает существенное влияние на прогноз у данной категории больных, в связи с чем своевременная диагностика костных метастазов приобретает особую важность [1–5]. Поскольку традиционные методы диагностики (остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная, компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография) обладают ограниченной чувствительностью в визуализации метастатических очагов и сопряжены с необходимостью многоэтапного обследования, это затрудняет выбор персонализированного подхода к лечению и повышает риск назначения недостаточно оптимальных схем терапии [6–13]. В связи с этим возникает необходимость в разработке более чувствительных методик, способных обеспечить точную оценку распространенности опухолевого процесса. Такие диагностические возможности предоставляет таргетная радионуклидная визуализация [14, 15]. Значимым достижением в области ядерной медицины стало выявление рецептора гастрин-высвобождающего пептида, поскольку его экспрессия наблюдается в 75,5 % опухолей молочной железы и наиболее выражена при эстроген-позитивных РМЖ [16]. Учитывая высокую частоту костных метастазов при люминальном подтипе рака молочной железы, GRPR-направленная визуализация представляет собой перспективный инструмент для более точного выявления отдаленных метастазов у данной категории пациенток. Полученные положительные результаты I фазы клинического исследования РФЛП [$^{99m}$Tc]Tc-DB8, а также данные последующих анализов литературы продемонстрировали эффективность метода и необходимость его дальнейшего изучения [17].

## Заключение

Проведенное на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ клиническое исследование радиофармацевтического лекарственного препарата [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 продемонстрировало качественную визуализацию не только первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов, но и очагов костной диссеминации, что указывает на перспективность [$^{99m}$Tc]Tc-DB8 для использования в клинической практике при диагностике и стадировании люминального рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Roy M., Fowler A.M., Ulaner G.A., Mahajan A.* Molecular Classification of Breast Cancer. PET Clin. 2023; 18(4): 441–58. doi: 10.1016/j.cpet.2023.04.002.

2. *Fan J.H., Zhang S., Yang H., Yi Z.B., Ouyang Q.C., Yan M., Wang X.J., Hu X.C., Jiang Z.F., Huang T., Tong Z.S., Wang S.S., Yin Y.M., Li H., Yang R.X., Yang H.W., Teng Y.E., Sun T., Cai L., Li H.Y., Ouyang X.N., He J.J., Liu X.L., Yang S.E., Wang J.Y., Xu B.H., Qiao Y.L.* Molecular subtypes predict the preferential site of distant metastasis in advanced breast cancer: a nationwide retrospective study. Front Oncol. 2023; 13: 978985. doi: 10.3389/fonc.2023.978985.

3. *Bertho M., Fraisse J., Patsouris A., Cottu P., Arnedos M., Pérol D., Jaffré A., Goncalves A., Lebitasy M.P., D'Hondt V., Dalenc F., Ferrero J.M., Levy C., Dabakuyo S., Rouzier R., Penault-Llorca F., Uwer L., Eymard J.C., Breton M., Chevrot M., Thureau S., Petit T., Simon G., Frénel J.S.* Real-life prognosis of 5041 bone-only metastatic breast cancer patients in the

multicenter national observational ESME program. Ther Adv Med Oncol. 2021; 13: 1758835920987657. doi: 10.1177/1758835920987657.

4. *Pan Y., Lin Y., Mi C.* Clinicopathological characteristics and prognostic risk factors of breast cancer patients with bone metastasis. Ann Transl Med. 2021; 9(16): 1340. doi: 10.21037/atm-21-4052.

5. *Li X., Zhang X., Liu J., Shen Y.* Prognostic factors and survival according to tumour subtype in women presenting with breast cancer bone metastases at initial diagnosis: a SEER-based study. BMC Cancer. 2020; 20(1): 1102. doi: 10.1186/s12885-020-07593-8.

6. *Pesapane F., Downey K., Rotili A., Cassano E., Koh D.M.* Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. Insights Imaging. 2020; 11(1): 79. doi: 10.1186/s13244-020-00885-4.

7. *Zamanian M., Treglia G., Abedi I.* Diagnostic Accuracy of PET with Different Radiotracers versus Bone Scintigraphy for Detecting Bone Metastases of Breast Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. J Imaging. 2023; 9(12): 274. doi: 10.3390/jimaging9120274.

8. *Gerke O., Naghavi-Behzad M., Nygaard S.T., Sigaroudi V.R., Vogsen M., Vach W., Hildebrandt M.G.* Diagnosing Bone Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis on Diagnostic Test Accuracy Studies of 2-[18F]FDG-PET/CT, 18F-NaF-PET/CT, MRI, Contrast-Enhanced CT, and Bone Scintigraphy. Semin Nucl Med. 2025; 55(1): 137–51. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.10.008.

9. *Marazzi F., Orlandi A., Manfrida S., Masiello V., Di Leone A., Massaccesi M., Moschella F., Franceschini G., Bria E., Gambacorta M.A., Masetti R., Tortora G., Valentini V.* Diagnosis and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer: Radiotherapy, Local Approach and Systemic Therapy in a Guide for Clinicians. Cancers (Basel). 2020; 12(9): 2390. doi: 10.3390/cancers12092390.

10. *Ouvrard E., Kaseb A., Poterszman N., Porot C., Somme F., Imperiale A.* Nuclear medicine imaging for bone metastases assessment: what else besides bone scintigraphy in the era of personalized medicine? Front Med (Lausanne). 2024; 10: 1320574. doi: 10.3389/fmed.2023.1320574.

11. *Dowling G.P., Keelan S., Cosgrove N.S., Daly G.R., Giblin K., Toomey S., Hennessy B.T., Hill A.D.K.* Receptor Discordance in Metastatic Breast Cancer; a review of clinical and genetic subtype alterations from primary to metastatic disease. Breast Cancer Res Treat. 2024; 207(3): 471–76. doi: 10.1007/s10549-024-07431-6.

12. *Shiino S., Ball G., Syed B.M., Kurozumi S., Green A.R., Tsuda H., Takayama S., Suto A., Rakha E.A.* Prognostic significance of receptor expression discordance between primary and recurrent breast cancers: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2022; 191(1): 1–14. doi: 10.1007/s10549-021-06390-6.

13. *Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H., van der Wall E., Moelans C.B., van Diest P.J.* Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018; 110(6): 568–80. doi: 10.1093/jnci/djx273.

14. *Bragina O.D., Deyev S.M., Chernov V.I., Tolmachev V.M.* The Evolution of Targeted Radionuclide Diagnosis of HER2-Positive Breast Cancer. Acta Naturae. 2022; 14(2): 4–15. doi: 10.32607/actanaturae.11611. EDN: KGXJRF.

15. *Bragina O., Tashireva L., Loos D., Chernov V., Hober S., Tolmachev V.* Evaluation of Approaches for the Assessment of HER2 Expression in Breast Cancer by Radionuclide Imaging Using the Scaffold Protein [99mTc]Tc-ADAPT6. Pharmaceutics. 2024; 16(4): 445. doi: 10.3390/pharmaceutics16040445.

16. *D'Onofrio A., Engelbrecht S., Läppchen T., Rominger A., Gourni E.* GRPR-targeting radiotheranostics for breast cancer management. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1250799. doi: 10.3389/fmed.2023.1250799.

17. *Bragina O., Chernov V., Larkina M., Varvashenya R., Zelchan R., Medvedeva A., Ivanova A., Tashireva L., Maina T., Nock B.A., Kanellopoulos P., Sörensen J., Orlova A., Tolmachev V.* The Impact of the Injected Mass of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist on Uptake in Breast Cancer: Lessons from a Phase I Trial of [$^{99m}$Tc]Tc-DB8. Pharmaceutics. 2025; 17(8): 1000. doi: 10.3390/pharmaceutics17081000.

18. *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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024; 14: 32–81. [*Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina MB, Frolova M.A.* Breast cancer. RUSSCO Practice Guidelines, Part 1.2. Malignant tumors. 2024; 14: 32–81. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01. EDN: KELJSW.

Поступила/Received 01.10.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 28.11.2025
Принята к публикации/Accepted 18.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иванова Анастасия Григорьевна,** младший научный сотрудник отделения системной и персонализированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9090-2800. ORCID: 0009-0009-3775-9989.

**Брагина Ольга Дмитриевна,** доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

**Варвашеня Руслан Николаевич,** аспирант, лаборант-исследователь, Научно-образовательная лаборатория химико-фармацевтических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; инженер, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6438-5169. ORCID: 0009-0002-4282-3198.

**Ларькина Мария Сергеевна,** доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2812-7907. Author ID (Scopus): 57194542755. ORCID: 0000-0003-1176-2441.

**Чернов Владимир Иванович,** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий инженер лаборатории № 31 ядерного реактора, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

**Романова Анастасия Александровна,** младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0009-6426-9416.

**Фролова Ирина Георгиевна,** доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

**Табакаев Станислав Алексеевич,** кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4508-5411. Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.
**Паталяк Станислав Викторович,** кандидат медицинских наук, заведующий отделением системной и персонализированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8497-1750. Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.
**Бритвина Мария Александровна,** онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0009-3754-4769.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Иванова Анастасия Григорьевна:** разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания
**Брагина Ольга Дмитриевна:** разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания
**Варвашеня Руслан Николаевич:** обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.
**Ларькина Мария Сергеевна:** обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.
**Чернов Владимир Иванович:** обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.
**Романова Анастасия Александровна:** обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.
**Фролова Ирина Георгиевна:** обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.
**Табакаев Станислав Алексеевич:** обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.
**Паталяк Станислав Викторович:** сбор и обработка данных.
**Бритвина Мария Александровна:** сбор и обработка данных.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

***Конфликт интересов***
*Автор Чернов В.И. (доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Автор Фролова И.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

***Информированное согласие***
*От пациенток 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 – 31.01.24; дата подписания в клиническом случае № 2 – 16.04.25).*

## ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia G. Ivanova,** MD, Junior Researcher, Department of Systemic and Personalized Therapy of Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0009-3775-9989.
**Olga D. Bragina,** MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, Research Center “Oncotheranostics”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.
**Ruslan N. Varvashenya,** Postgraduate Student, Research Assistant, Scientific and Educational Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Research, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; Engineer, Research Center “Oncotheranostics”, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0002-4282-3198.
**Maria S. Larkina,** DSc, Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; Professor, Research School of Chemical and Biomedical Technologies, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57194542755. ORCID: 0000-0003-1176-2441.
**Vladimir I. Chernov,** MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Head of the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Engineer, Laboratory No. 31 of Nuclear Reactor, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

**Anastasia A. Romanova,** MD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0009-6426-9416.
**Irina G. Frolova,** MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.
**Stanislav A. Tabakaev,** MD, PhD, Junior Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.
**Stanislav V. Patalyak,** MD, PhD, Head of the Department of Systemic and Personalized Therapy of Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.
**Maria A. Britvina,** MD, Oncologist, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0009-3754-4769.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Anastasia G. Ivanova:** study concept and design, analysis and interpretation of data, manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Olga D. Bragina:** study concept and design, analysis and interpretation of data, manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Ruslan N. Varvashenya:** manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Maria S. Larkina:** manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Vladimir I. Chernov:** manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Anastasia A. Romanova:** manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Irina G. Frolova:** manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Stanislav A. Tabakaev:** manuscript discussion and revision for critically important intellectual content.
**Stanislav V. Patalyak:** data collection and processing.
**Maria A. Britvina:** data collection and processing.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

***Funding***
*This study required no funding.*

***Conflict of interests***

*Prof. V.I. Chernov is the Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. Prof. Frolova I.G. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript*

***Voluntary informed consent***

*Written informed voluntary consent was obtained from 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 – 31/01/2024; date of signing in clinical case No. 2 – 16/04/2025).*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-179-185
УДК: 616.718.19-006-07-089

CC BY 4.0

Для цитирования: *Садыхова Л.З., Исламов Ф.Э., Сисакян В.Г., Селюнина Н.А., Шифон С.А., Жданова Е.А.* Агрессивная ангиомиксома тазовой области: клинико-морфологические особенности и оптимизация хирургического подхода. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 179–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-179-185
For citation: *Sadykhova L.Z., Islamov F.E., Sisakyan V.G., Selyunina N.A., Shifon S.A., Zhdanova E.A.* Aggressive pelvic angiomyxoma: clinical and morphological characteristics and optimization of the surgical approach. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 179–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-179-185

# АГРЕССИВНАЯ АНГИОМИКСОМА ТАЗОВОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

**Л.З. Садыхова, Ф.Э. Исламов, В.Г. Сисакян, Н.А. Селюнина, С.А. Шифон, Е.А. Жданова**

ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

**Аннотация**

**Актуальность.** Агрессивная ангиомиксома (АА) – редкое мезенхимальное новообразование, преимущественно поражающее область таза и промежности у женщин репродуктивного возраста. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай пациентки, 41 год, с гигантской агрессивной ангиомиксомой левой большой половой губы, размерами 300×160×60 мм. Первоначально дифференциальный диагноз проводился с кистой бартолиновой железы и паховой грыжей, однако комплексное обследование, включающее УЗИ, КТ и МРТ с контрастированием, выявило неоднородное образование с инфильтративным ростом в забрюшинное пространство. МРТ-картина демонстрировала характерные «слоистые» изменения, а гистологическое исследование подтвердило диагноз: диффузный рост опухолевых клеток в миксоматозной строме с экспрессией CD34, HMGA2 и рецепторов эстрогена/прогестерона. Лечение включало двухэтапную операцию: наружную мобилизацию опухоли с последующей лапароскопической резекцией забрюшинного компонента новообразования и пластикой дефекта тазового дна. Гистологический анализ краев резекции и лимфатических узлов подтвердил отсутствие опухолевых клеток. **Заключение.** МРТ – «золотой стандарт» диагностики АА, позволяющий оценить связь опухоли с тазовым дном. В лечении АА остаются нерешенными дилеммы, такие как радикальность резекции опухоли, частота рецидивов при которой достигает 40–50 %, что обосновывает преимущество органосохраняющих подходов. Особое внимание уделяется гормональной терапии агонистами ГнРГ и ингибиторами ароматазы – направлению, перспективному как в отношении предоперационного уменьшения объема опухоли, так и профилактики последующих рецидивов. Однако данный подход ограничен временным эффектом и побочными эффектами, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для стандартизации лечения и уточнения прогностической роли маркеров экспрессии HMGA2 для оценки риска рецидивов.

**Ключевые слова: агрессивная ангиомиксома, тазовые опухоли, гормон-зависимые опухоли, хирургическое лечение, диагностика.**

# AGGRESSIVE PELVIC ANGIOMYXOMA: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND OPTIMIZATION OF THE SURGICAL APPROACH

**L.Z. Sadykhova, F.E. Islamov, V.G. Sisakyan, N.A. Selyunina, S.A. Shifon, E.A. Zhdanova**

Novosibirsk national Research State University
2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia

**Садыхова Лидия Зауровна,** liddass17@gmail.com

**Abstract**

**Background.** Aggressive angiomyxoma (AA) is a rare mesenchymal neoplasm that predominantly involves the pelvic and perineal regions in women of reproductive age. **Description of the clinical case.** We report the case of a giant 300×160×60 mm AA on the left labia majora in a 41-year-old female patient. The initial differential diagnosis included Bartholin's gland cyst and inguinal hernia; however, comprehensive examination involving ultrasound, CT, and contrast-enhanced MRI revealed a heterogeneous mass with infiltrative growth into the retroperitoneal space. The MRI findings demonstrated characteristic "layered" changes, and histological examination confirmed the diagnosis: diffuse proliferation of tumor cells within a myxoid stroma, expressing CD34, HMGA2, and estrogen/progesterone receptors. Treatment involved a two-stage surgical procedure: external mobilization of the tumor followed by laparoscopic resection of the retroperitoneal component and pelvic floor defect reconstruction. Histopathological analysis of the resection margins confirmed negative (tumor-free) margins. Lymph node examination revealed no metastases. **Conclusion.** MRI is the gold standard for diagnosis of aggressive angiomyxoma, allowing for the assessment of the tumor extent and its relationship with the pelvic floor. The management of aggressive angiomyxoma remains challenging. Radical tumor excision characterized by a high recurrence rate (40–50 %) is shifting toward organ-preserving approaches. Hormonal therapy, combining GnRH agonists with aromatase inhibitors, is an effective strategy to reduce tumor size and recurrence risk. However, this approach is limited by its temporary effect and associated side effects, underscoring the need for a multidisciplinary strategy and further research to standardize treatment and clarify the prognostic role of HMGA2 expression markers for assessing recurrence risks.

**Key words: aggressive angiomyxoma, pelvic tumors, hormone-dependent tumors, surgical treatment, diagnosis.**

## Введение

Агрессивная ангиомиксома (АА) – редкое новообразование мягких тканей, преимущественно поражает область таза и промежности [1]. У женщин она диагностируется чаще, чем у мужчин, в соотношении 6:1 [2, 3]. В ретроспективном обзоре 87 наблюдений сообщается о среднем возрасте больных АА – 37,97 года, при этом минимальный возраст составлял 2 года, а максимальный – 65 лет [3].

Ангиомиксомы подразделяются на два гистологических варианта: поверхностную (кожную) и глубокую (агрессивную) формы. Поверхностная ангиомиксома представляет собой доброкачественное неинвазивное новообразование дермальной локализации, впервые описанное в ассоциации с синдромом Карни – редким аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся множественными неоплазиями эндокринной системы и мезенхимальными опухолями. В отличие от нее агрессивная ангиомиксома является локально-инвазивной мезенхимальной неоплазией мягких тканей [4], обладающей выраженной склонностью к локальному рецидивированию [3]. Согласно классификации ВОЗ (2020), АА относится к опухолям неопределенной дифференцировки [2, 3, 5].

Клинической особенностью ангиомиксом является бессимптомное течение [3]. Иммуногистохимический анализ демонстрирует экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевой ткани, что, согласно ряду исследований, может объяснять тенденцию к прогрессированию неоплазии в период беременности, а также устойчивую регрессию опухоли в послеродовом периоде, что характерно для гормонозависимых опухолей [1, 3, 5, 6]. Хотя в большинстве наблюдений АА протекает латентно, часть пациентов предъявляют жалобы на дискомфорт в области опухолевого поражения, тупую боль, локальное чувство давления, дизурические явления, задержку мочеиспускания или диспареунию [2, 3, 7].

Этиопатогенез ангиомиксом остается недостаточно изученным. Описаны хромосомные аберрации, в частности в локусе 12q13-15, где локализован ген *HMGA2* (High Mobility Group AT-hook 2) [8]. Данный ген кодирует ДНК-связывающие белки, участвующие в регуляции транскрипции [6]. Посредством цитогенетического анализа выявлены клональные аберрации и транслокации с участием хромосомы 12, в частности t(8;12)(p12;q15) [4]. Несмотря на то, что данные генетические перестройки не всегда выступают в роли драйверных мутаций, их выявление имеет важное значение для дифференциальной диагностики и оценки риска рецидивов.

Представляем клинический случай агрессивной ангиомиксомы.

### *Описание клинического случая*

*Пациентка С., 41 год, обратилась с жалобами на прогрессирующее увеличение левой большой половой губы, которое связывала с физической нагрузкой. При осмотре выявлено асимметричное увеличение левой половой губы до 250 мм (рис. 1). Первоначально дифференциальный диагноз проводился с кистой бартолиновой железы и паховой грыжей. Пациентка не была беременна и имела в анамнезе одно кесарево сечение.*

*При УЗИ мягких тканей промежности выявлено значительное увеличение левой большой половой губы, размерами более 200×70×100 мм. В проекции запирательного отверстия визуализировалась грыжевая ножка толщиной 35 мм, содержащая*

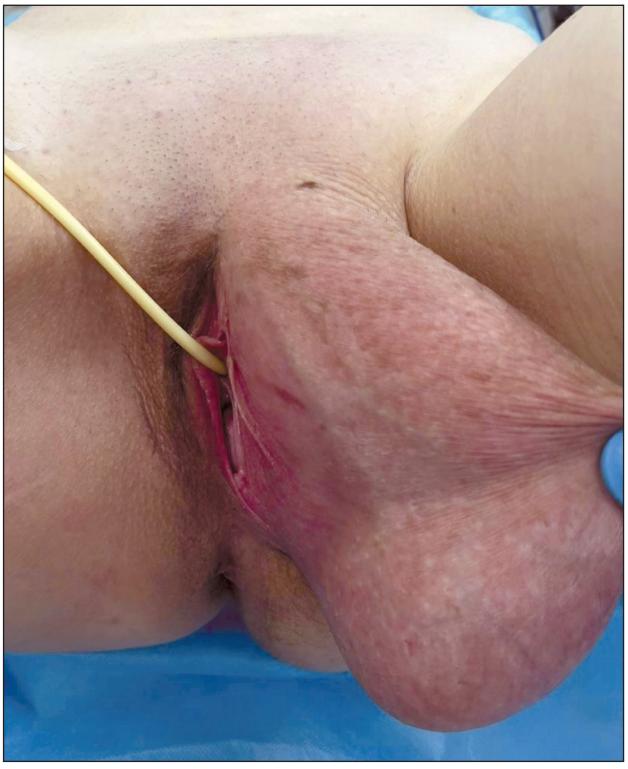


Рис. 1. Левая половая губа с патологическим образованием, размерами 200×70×100 мм.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. A giant mass measuring 200×70×100 mm on the left labia.
Note: created by the authors

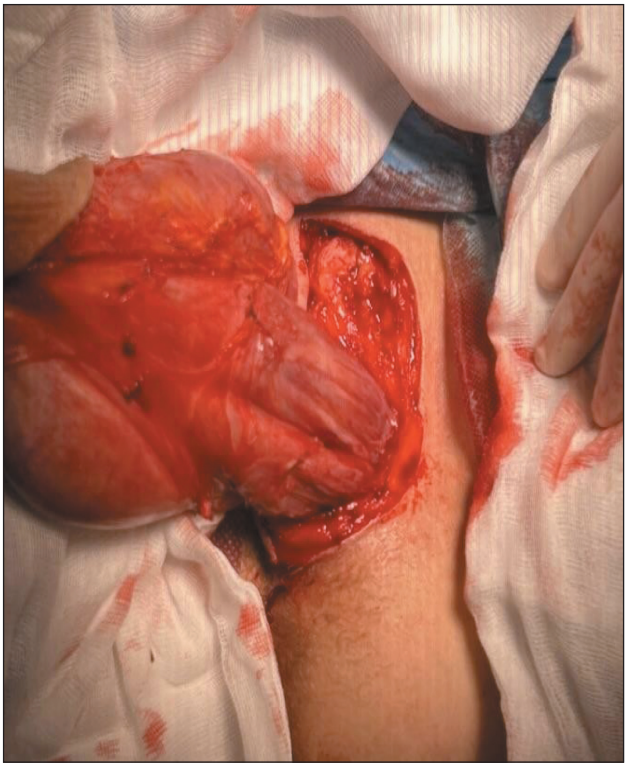


Рис. 2. Первый этап оперативного вмешательства.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. The first stage of surgical treatment.
Note: created by the authors

*жировую клетчатку, с грыжевым мешком в области половой губы. При этом ультразвуковая картина демонстрировала толстокапсульное гипоэхогенное образование гетерогенной структуры с гипер- и анэхогенными компонентами и локальными участками васкуляризации по поверхности, без связи с брюшной полостью.*

*Компьютерная томография с контрастированием выявила крупное (до 252 мм в сагиттальной плоскости) неоднородное образование левой половины таза, распространяющееся в мягкие ткани промежности. Образование имело нечеткие контуры, плотность в диапазоне +20 – +35 HU, смещало матку, мочевой пузырь и прямую кишку. Органная принадлежность опухоли не определялась, признаков поражения брюшины и лимфаденопатии не отмечалось.*

*На основании комплексного обследования исключены грыжа запирательного отверстия и доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей таза. Установлен предварительный диагноз – образование большой половой губы слева.*

*Большая часть новообразования располагалась в забрюшинном пространстве, меньшая часть локализовалась экстраперитонеально в области большой половой губы. В связи с особенностями анатомического расположения была выбрана комбинированная хирургическая тактика, включающая 2 этапа.*

*На первом этапе оперативного вмешательства произведена наружная мобилизация опухоли (рис. 2), имеющей конфигурацию «песочных часов». Второй этап выполнялся лапароскопическим доступом в объеме радикального иссечения забрюшинной части новообразования с последующей реконструкцией тазового дна. Наружная мобилизация позволила получить доступ к образованию, локализованному в глубоких слоях мягких тканей латерально от большой половой губы, с визуализацией костных структур таза. Выполнен разрез между влагалищем и большой половой губой для отделения опухоли от боковой стенки влагалища и мочевого пузыря с сохранением круглой маточной связки, кардинальной связки, мочеточника и запирательного нерва. Опухоль выделена до тазового дна с открытием доступа в забрюшинное пространство.*

*Одновременно установлены троакары, лапароскопический доступ осуществлен в брюшную полость с последующей мобилизацией париетальной брюшины и выделением левого забрюшинного пространства. Идентифицированы и выделены наружная и внутренняя подвздошные артерии и вены, бифуркация общей подвздошной артерии, мочеточник, запирательный нерв и подвздошно-*



Рис. 3. Макропрепарат. Удаленная опухоль, размерами 300×160×60 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Macroscopic examination of the surgical specimen measuring 300×160×60 mm. Note: created by the authors

*поясничная мышца. После радикального удаления новообразования образовался сквозной дефект между наружным хирургическим доступом и забрюшинным пространством, ограниченный тазовой костью и боковой стенкой влагалища. Для предотвращения пролапса тазовых органов и формирования грыжи дефект ушит нерассасывающимся шовным материалом. Края наружной раны соединены подкожным непрерывным швом. В ходе операции сохранены матка, придатки. Забрюшинное пространство перитонизировано, установлен дренаж.*

*Макропрепарат был представлен мягкотканой опухолью, размерами 300×160×60 мм, в тонкой капсуле с участками кровоизлияний (рис. 3). При гистологическом исследовании операционного материала выявлен диффузный опухолевый рост из округло-овальных клеток в миксоматозной строме с единичными сосудами. При исследовании краев резекции опухолевых клеток не обнаружено. В трех исследованных лимфоузлах метастазы отсутствовали. Окончательный гистологический диагноз: глубокая ангиомиксома (код ICD-O 8841/0).*

**Обсуждение**

Диагностика агрессивной ангиомиксомы сопряжена со значительными трудностями, обусловленными редкостью данной патологии и неспецифичностью клинических проявлений. Дифференциально-диагностический ряд включает широкий спектр заболеваний [7]. В диагностическом алгоритме применяются методы медицинской визуализации: ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), причем последняя обладает наибольшей диагностической ценностью благодаря превосходной тканевой дифференцировке [9]. Однако окончательная верификация диагноза требует гистопатологического исследования с иммуногистохимическим подтверждением [7]. Ультразвуковое исследование брюшной полости – первоначальное визуальное диагностическое исследование АА, показывающее гипоэхогенное поражение с гетерогенной внутренней эхогенностью, фибриллярной внутренней структурой и возможностью обнаружения сигналов внутреннего кровотока. Однако УЗИ недостаточно для всесторонней оценки опухоли [5].

Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением гадолинием является лучшим радиологическим вариантом для диагностики [5]. Магнитно-резонансная томография оценивает масштаб опухоли и ее связь с тазовой диафрагмой и окружающими органами. Агрессивная ангиомиксома имеет определенные МР-характеристики, такие как множественные скрученные полосчатые тени, показывающие «водоворотные» или «слоистые» изменения [10]. В отличие от УЗИ метод помогает определить границы опухоли [11].

На КТ ангиомиксомы имеют четко выраженный край с более слабым, чем у мышц, затуханием сигнала. Снижение интенсивности сигнала на КТ и высокая интенсивность сигнала МРТ, вероятно, обусловлены наличием свободной миксоидной матрицы и высоким содержанием воды в АА [6]. В то время как КТ-изображение обычно используется из-за ее широкой доступности, МРТ имеет присущее ей более высокое пространственное разрешение для лучшей характеристики мягких тканей и анатомических деталей. МРТ превосходит КТ для оценки промежностных и вульварных ангиомиксом, а также для оценки инвазии опухоли и ее связи с тазовым дном, что может помочь отличить поверхностную от агрессивной ангиомиксомы [12].

Гистологический анализ выявляет гладкую мышечную ткань, содержащую многочисленные сосуды, на фоне гипоклеточной фиброзной стромы [12]. Опухолевые клетки характеризуются аномальной ядерной атипией и митозами [9]. Имуногистохимическое исследование опухоли подтверждает диагноз АА при положительном ответе при окрашивании рецепторов для CD34, бета-катенина, HMGA2, эстрогена и прогестерона, отрицательном – для S100, SOX10, MUC4, STAT6, EMA, MyoD1, MDM2. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона является

важным отличием, которое стабильно выявляется при АА и отсутствует при поверхностной ангиомиксоме. Кроме того, для АА характерно наличие гипертрофии мышечной стенки [3, 12].

Учитывая выраженную экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона в большинстве ангиомиксом, значительный терапевтический потенциал демонстрируют гормональные препараты, включая агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и ингибиторы ароматазы. Клинические наблюдения подтверждают их эффективность как в неоадъювантном режиме (для уменьшения объема опухоли перед операцией), так и при лечении рецидивов. Механизм действия агонистов ГнРГ основан на десенситизации рецепторов: после начальной стимуляции (в течение ~10 дней) происходят их интернализация и последующая down-регуляция, что приводит к выраженному снижению уровня половых гормонов. Этот эффект подтверждается клиническими случаями с полным клиническим ответом как при первичных, так и рецидивирующих опухолях. Некоторые исследователи рекомендуют включать агонисты ГнРГ в стандартные протоколы лечения, что может позволить избежать хирургических вмешательств у пациентов с гормон-рецептор-позитивными опухолями [13]. Продолжительность лечения варьируется от 3 мес до пожизненной терапии [1].

Перспективным направлением является применение ингибиторов ароматазы, механизм действия которых основан на блокировании продукции эстрогенных метаболитов. Клинические данные демонстрируют их способность индуцировать регресс опухоли, особенно при неоадъювантном использовании. Тем не менее оптимальная продолжительность гормональной терапии остается предметом дискуссий и требует дальнейших исследований для стандартизации лечения. В то же время следует учитывать, что эти препараты имеют побочные эффекты, включая проявления климактерического синдрома. Препараты стабилизируют, но не излечивают опухолевый процесс. Данный подход рассматривается как эффективная альтернатива хирургическому лечению для женщин в постменопаузе [13].

В настоящее время химиотерапия и лучевая терапия не имеют четко установленного положения в стандартных протоколах лечения ангиомиксомы [14]. Лучевая терапия является альтернативой хирургическому вмешательству и может быть использована при рецидивах опухоли. Однако следует учитывать, что эффективность лучевой терапии в монорежиме ограничена при низкой митотической активности опухоли [15]. В единичных клинических наблюдениях при тазовой локализации АА применялись предоперационное и интраоперационное облучение в комбинации с эмболизацией опухоли с целью снижения риска рецидива, однако долгосрочные результаты данного подхода неизвестны. Имеются немногочисленные сообщения об использовании лучевой терапии при рецидивирующих формах заболевания с интервалами между рецидивами, составляющими, по разным данным, 2–3 года. Однако отсутствие систематизированных данных и контролируемых исследований не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности данного метода [14].

Хирургическое вмешательство является «золотым стандартом» лечения и подразумевает полное удаление новообразования [7]. При распространенных АА учитываются потенциальные функциональные нарушения смежных органов, а также косметические изменения. При опухолях большого размера с четкими границами локальная пересадка кожи может минимизировать постхирургическую деформацию [16]. Меньшие, более поверхностные опухоли вульвы или влагалища могут быть удалены путем широкого иссечения, но более крупные и/или глубоко расположенные опухоли таза могут потребовать обширной операции с резекцией тазовых органов. Хотя достижение радикального удаления опухоли является предпочтительным, в определенных клинических ситуациях допустима частичная резекция АА. Это актуально в случаях, когда сохранение органа с остаточной опухолевой тканью обеспечивает лучший функциональный исход по сравнению с радикальным вмешательством, сопряженным с высоким риском послеоперационных осложнений. Кроме того, ограниченная резекция может быть оправдана у пациенток репродуктивного возраста при необходимости сохранения фертильности [17].

**Заключение**

Несмотря на доброкачественную природу, АА отличается сложностью диагностики, необходимостью тщательной визуализации (предпочтительно МРТ) и мультидисциплинарного подхода к лечению. «Золотым стандартом» лечения остается хирургическое вмешательство, однако радикальность операции не всегда коррелирует с показателями безрецидивной выживаемости. Это позволяет рассматривать возможность применения органосохраняющих и функционально щадящих операций в клинически оправданных случаях, особенно у женщин репродуктивного возраста. Гормонотерапия (агонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы) демонстрирует высокую эффективность как в неоадъювантном режиме, так и при лечении рецидивов, однако метод требует дальнейшего изучения для оптимизации длительности лечения и оценки долгосрочных результатов. Необходимы дополнительные исследования для стандартизации подходов к лечению, особенно в отношении гормональной терапии, оценки молекулярных маркеров и потенциальных генетических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Maciejczyk A., Bartecki K., Czarnecka A.M., Szumera-Ciećkiewicz A., Rutowski P., Świtaj T.* Hormonal treatment of aggressive angiomyxoma. Curr Probl Cancer. 2025; 58: 101223. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2025.101223.
2. *Aguilar-Frasco J., Ruben-Castillo C., Rodríguez-Quintero J.H., Medina-Franco H.* Aggressive angiomyxoma: giant recurrence successfully treated with wide excision and adjuvant therapy with GnRH analogue. BMJ Case Rep. 2018; 11(1): e226973. doi: 10.1136/bcr-2018-226973.
3. *Wang Y., Bu X., Liu Y., Xing Y., Tong Q.* Characteristics and treatment strategies of aggressive angiomyxoma in women: A retrospective review of 87 cases. Front Surg. 2023; 10: 966971. doi: 10.3389/fsurg.2023.966971.
4. *Navitski A., Adams L., Brzezinska B.N., Suhner J., Sliker T., Moideen P., Barrett A., Abualruz A.R., Johnson M.S., Rungruang B.* A tale of two vulvar angiomyxomas: Two cases and review of literature. Gynecol Oncol Rep. 2023; 47: 101204. doi: 10.1016/j.gore.2023.101204.
5. *Gulino F.A., Gulisano M., Ettore C., Giorlandino A., Russo E., Ettore G.* Aggressive Angiomyxoma of the Vulva: Which Is the Best Management Strategy? Description of a Case Report and Review of Literature of the Last Ten Years. J Clin Med. 2023; 12(5): 1726. doi: 10.3390/jcm12051726.
6. *Das B.P., Baruah D., Medhi K.B., Talukder B.* An aggressive angiomyxoma of vulva – A rare entity – A case report. J Midlife Health. 2016; 7(3): 140–43. doi: 10.4103/0976-7800.191020.
7. *Saito A., Komiyama S., Nagashima M., Kugimiya T., Mukai T.* Recurrent Aggressive Angiomyxoma That Responded to the Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist Relugolix. Cureus. 2025; 17(3): e81270. doi: 10.7759/cureus.81270.
8. *Kumari S., Verma G.K., Gulati A., Mehta P.* Vulval Aggressive Angiomyxoma: A Giant Tumour Arising from Hidradenitis Suppurativa Scars. Indian J Dermatol. 2024; 69(6): 475–77. doi: 10.4103/ijd.ijd_633_23.
9. *Zhao C.Y., Su N., Jiang Y.X., Yang M.* Application of ultrasound in aggressive angiomyxoma: Eight case reports and review of literature. World J Clin Cases. 2018; 6(14): 811–19. doi: 10.12998/wjcc.v6.i14.811.
10. *Peterknecht E., Agerbak E., Mohamedahmed A., Stonelake S., Kulkarni K., Peravali R., Zaman S.* Aggressive angiomyxoma of the ischioanal fossa in a post-menopausal woman. Ann R Coll Surg Engl. 2021; 103(2): e59–e64. doi: 10.1308/rcsann.2020.7008.
11. *Lin X.M., Wang L., Wang Q.* Aggressive angiomyxoma of pelvis: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2022; 101(46): e31617. doi: 10.1097/MD.0000000000031617.
12. *Tuan T.A., Trang B.H., Chau N.T.M., Duy N.Q., Anh N.H., Hung N.D., Luc C., Duc N.M.* Imaging features of a rare giant intra-abdominal aggressive angiomyxoma. Radiol Case Rep. 2024; 19(9): 4007–4011. doi: 10.1016/j.radcr.2024.06.041.
13. *Goyal L.D., Garg P., Badyal R., Bhalla S.* Aggressive (deep) angiomyxoma of the vulva: a case report. J Med Case Rep. 2022; 18; 16(1): 71. doi: 10.1186/s13256-022-03284-z.
14. *Sutton B.J., Laudadio J.* Aggressive angiomyxoma. Arch Pathol Lab Med. 2012; 136(2): 217–21. doi: 10.5858/arpa.2011-0056-RS.
15. *Слуханчук Е.В., Тян А.Г., Беджанян А.Л., Нечитайло Л.М., Должанский О.В., Галян Т.Н.* Ангиомиксома таза у женщин. Клинические случаи. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021; 15(5): 617–26. [*Slukhanchuk E.V., Tyan A.G., Bedzhanyan A.L., Nechitaylo L.M., Dolzhanskiy O.V., Galyan T.N.* Angiomyxoma of the pelvis in women. Clinical cases. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021; 15(5): 617–26. (in Russian)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.234. EDN: RBDTWH.
16. *Muskan V., Adhikari P., Thapa B.D., Shrestha R.* Vulval Aggressive Angiomyxoma in a 19 year teenager: a case report. BMC Womens Health. 2022; 22(1): 382. doi: 10.1186/s12905-022-01847-2.
17. *Yu B.R., Choi W.K., Cho D.H., Lee N.R.* Aggressive angiomyxoma of the vagina: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2025; 104(4): e41287. doi: 10.1097/MD.0000000000041287.

Поступила/Received 04.10.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 03.02.2026
Принята к публикации/Accepted 12.02.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Садыхова Лидия Зауровна,** студентка, Институт медицины и медицинских технологий, ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0003-8330-2222.
**Исламов Фарит-хан Эмирович,** студент, Институт медицины и медицинских технологий, ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0006-1547-9001.
**Сисакян Вираб Гегамович,** кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, Институт медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0004-9054-0330.
**Селюнина Надежда Алексеевна,** ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Институт медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): OAJ-2348-2025. ORCID: 0009-0003-9958-6151.
**Шифон София Андреевна,** студентка, Институт медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0000-6461-5563.
**Жданова Елизавета Алексеевна,** студентка, Институт медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): NVM-7312-2025. ORCID: 0009-0001-9259-4840.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Садыхова Лидия Зауровна:** разработка концепции научной работы, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.
**Исламов Фарит-хан Эмирович:** разработка концепции научной работы, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.
**Сисакян Вираб Гегамович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.
**Селюнина Надежда Алексеевна:** анализ научной работы, редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
**Шифон София Андреевна:** сбор и анализ материала.
**Жданова Елизавета Алексеевна:** сбор и анализ материала.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Информированное согласие***

*От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 11.02.26).*

## ABOUT THE AUTHORS

**Lidiia Z. Sadykhova,** student, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0003-8330-2222.

**Farit-Khan E. Islamov,** student, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0006-1547-9001.

**Virab G. Sisakyan,** MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0004-9054-0330.

**Nadezhda A. Selyunina,** MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): OAJ-2348-2025. ORCID: 0009-0003-9958-6151.

**Sofia A. Shifon,** student, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0000-6461-5563.

**Elizaveta A. Zhdanova,** student, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): NVM-7312-2025. ORCID: 0009-0001-9259-4840.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Lidiia Z. Sadykhova:** study concept, writing of the manuscript, review of publications, data collection and analysis.

**Farit-Khan E. Islamov:** study concept, writing of the manuscript, review of publications, data collection and analysis.

**Virab G. Sisakyan:** study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.

**Nadezhda A. Selyunina:** editing of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sofia A. Shifon:** data collection and analysis.

**Elizaveta A. Zhdanova:** data collection and 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 11/02/2026).*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-186-191
УДК: 616.24-006.6-08:615.37

CC BY 4.0

Для цитирования: *Исаева Г.К., Сарычева М.М., Важенин А.В., Дубинина А.В., Шевелева К.М., Макрута И.В.* Эффективность применения комбинированной химиоиммунотерапии в 1-й линии диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 186–191. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-186-191
For citation: *Isaeva G.K., Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Dubinina A.V., Sheveleva K.M., Makruta I.V.* Efficacy of combination of immunotherapy and chemotherapy as first-line treatment for disseminated non-small cell lung cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 186–191. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-186-191

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ В 1-Й ЛИНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Г.К. Исаева, М.М. Сарычева, А.В. Важенин, А.В. Дубинина, К.М. Шевелева, И.В. Макрута**

Кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

**Аннотация**

**Актуальность.** Согласно национальным и международным данным, рак легкого входит в число наиболее распространенных злокачественных новообразований. Значительная часть первично диагностированных случаев заболевания сопровождается наличием отдаленных метастазов. **Цель исследования –** демонстрация успешного клинического случая с длительной общей и безрецидивной выживаемостью у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при лечении комбинацией атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией. **Описание клинического случая.** У пациента, 72 лет, с диагнозом: Периферический немелкоклеточный (аденокарцинома) рак верхней доли правого легкого T1bN0M1b (oth), IV ст. на фоне лечения комбинацией атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией получена длительная стабилизация заболевания. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 38 мес при достаточно благоприятном профиле безопасности. **Заключение.** Даже при наличии широкого спектра современных терапевтических опций лечение метастатического НМРЛ сопряжено с определенными трудностями. Представленный клинический случай подтверждает целесообразность использования схемы, включающей атезолизумаб, бевацизумаб и химиотерапию при метастатическом НМРЛ с отрицательным статусом EGFR/ALK и отсутствием экспрессии лиганда запрограммированной клеточной гибели PD-L1.

**Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, лиганды рецептора запрограммированной клеточной гибели PD-1, общая и безрецидивная выживаемость.**

# EFFICACY OF COMBINATION OF IMMUNOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT FOR DISSEMINATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A CASE REPORT

**G.K. Isaeva, M.M. Sarycheva, A.V. Vazhenin, A.V. Dubinina, K.M. Sheveleva, I.V. Makruta**

Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia
64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454141, Russia

**Исаева Галия Куандыковна,** galiya.isaeva.1989@mail.ru

**Abstract**

**Background.** Lung cancer is one of the most common cancers worldwide. Most newly diagnosed lung cancer patients present with distant metastases. **Objective:** to demonstrate a successful clinical case showing long-term overall and relapse-free survival rates in a patient with disseminated non-small cell lung cancer treated with a combination of immunotherapy and chemotherapy. **Case presentation**. A 72-year-old patient diagnosed with stage IV (T1bN0M1b) non-small cell lung asenocarcinoma of the right upper lobe achieved long-term disease stabilization using a combination of atezolizumab, bevacizumab and chemotherapy. The overall and progression-free survival was 38 months with a favorable safety profile. **Conclusion.** Despite current drug therapy options, the treatment of metastatic NSCLC remains challenging. This case report demonstrates the efficacy of atezolizumab in combination with bevacizumab and chemotherapy in patients with metastatic, untreated EGFR- and ALK -negative NSCLC negative for programmed cell death ligand 1 (PD-L1).

**Key words: disseminated non-small cell lung cancer, programmed cell death ligand PD-L1, overall and relapse-free survival.**

Несмотря на успехи последних лет в диагностике и лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), данная нозология по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре онкологической летальности. На момент постановки диагноза у подавляющего большинства больных определяется местнораспространенный или метастатический НМРЛ. По данным литературы, еще несколько лет назад больше половины пациентов с НМРЛ умирало в первый год после постановки диагноза. Однако в последнее время показатель одногодичной летальности от рака легкого в Челябинской области значительно улучшился, отмечается его стойкое снижение с 48,2 % в 2022 г. до 45,8 % в 2024 г. [1, 2].

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКК) является эффективным и относительно безопасным методом лечения НМРЛ IV стадии как в виде первой или последующих линий, так и в качестве поддерживающей терапии. Наибольшую эффективность эти препараты показывают в сочетании с химиотерапией. Ингибиторы PD-1, PD-L1 проявляют наибольшую эффективность при высоком уровне экспрессии PD-L1. При этом нежелательные явления (НЯ) III и более степени при иммунотерапии ИКК наблюдаются реже, чем при химиотерапии, что позволяет при должном эффекте длительное время применять данный метод лечения без влияния на качество жизни пациента. Согласно действующим клиническим рекомендациям, терапевтические режимы I линии при метастатическом НМРЛ включают следующие подходы: монотерапия ингибиторами ИКК; их комбинация с цитостатическими препаратами; сочетание с бевацизумабом или двойная иммунологическая блокада [3]. Интеграция ИКК в схемы I линии обеспечила существенное улучшение клинических результатов при распространенном НМРЛ [4, 5].

Представлен клинический опыт продолжительного применения ингибитора иммунных контрольных точек PD-L1 атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией при лечении метастатического НМРЛ с негативным уровнем экспрессии PD-L1.

## Клинический случай

*Пациент Г., 72 года, отмечает начало заболевания с марта 2022 г., когда было выявлено образование в мягких тканях правой лопатки. Согласно анамнезу, пациент не курил. При объективном осмотре статус по шкале ECOG – 2 балла (обусловлено болевым синдромом), 2 балла по ШВО (шкала вербальных оценок). Пальпаторно в области правой лопатки определяется объемное образование, размерами до 10 см, плотной консистенции, болезненное, неподвижное, кожа над ним не изменена).*

*По данным инструментального обследования при МРТ мягких тканей правой лопатки (16.06.22): образование в верхней трети правой лопатки, размерами 126×61×57 мм, с инвазией в окружающие мягкие ткани, в правой надключичной области имеются единичные лимфоузлы, размерами 12×7×6 мм. При МСКТ органов грудной клетки (4.07.22): периферическое новообразование S1–2 левого легкого, размерами 7×12×9 мм; деструктивные изменения ости и верхней трети тела лопатки, размерами 68×104×68 мм, с мягкотканым компонентом и распространением в окружающие мышцы. ПЭТ-КТ не проводилась. По данным МСКТ головного мозга (6.07.22) очаговой патологии не выявлено.*

*Трепан-биопсия образования мягких тканей правой лопатки выполнена 14.07.22. При гистологическом исследовании во фрагментах костной и поперечно-полосатой мышечной ткани выявлен рост злокачественной опухоли полиморфноклеточного состава. Диагноз уточнен при ИГХ-исследовании: иммунофенотип опухоли соответствует первичной аденокарциноме легкого, определялась мембранная и цитоплазматическая экспрессия Cytokeratin Pan (Clone AE1/AE3/PCK26) (Ventana), Cytokeratin 7 (Clone SP52) (Ventana), CK19 (b170) (Bond), AMACR (Clone 13H4) (Dako), ядерная экспрессия TTF-1 (SPT24) (Bond). Транслокаций в генах ALK, ROS1, мутаций EGFR, BRAF*

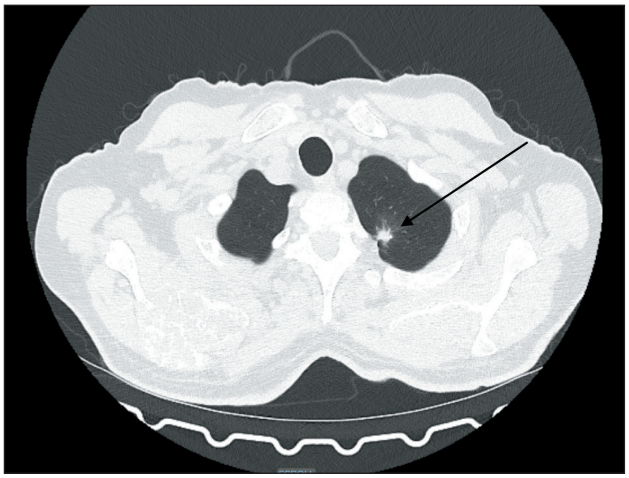


Рис. 1. МСКТ органов грудной полости (18.10.22): образование S1 левого легкого после 4 циклов терапии по схеме: атезолизумаб + бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел. В S1 легкого – образование с лучистыми тяжистыми контурами, размерами 10×11×8 мм (ранее 7×12×9 мм).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Chest CT scan (October 18, 2022). S1 mass in the right lung. After 4 cycles of combination therapy with atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel. In S1 of the lung, a lesion with radiant cord-like contours measuring 10×11×8 mm (previously 7×12×9 mm) is visualized.
Note: created by the authors

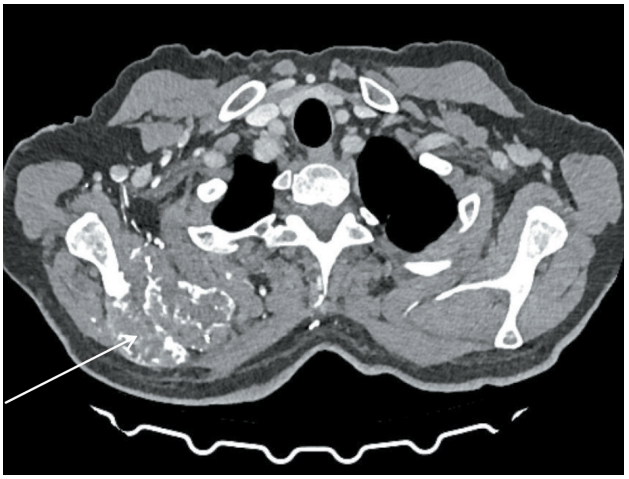


Рис. 2. МСКТ органов грудной полости (18.10.22): образование правой лопатки после 4 циклов комбинированной терапии по схеме: атезолизумаб + бевацизумаб + карбоплатин + + паклитаксел. В ости и верхней трети правой лопатки визуализируется объемное мягкотканое образование, размерами 80×57×73 мм (ранее 68×104×68 мм).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Chest CT scan (October 18, 2022). A mass on the right scapula. After 4 cycles of combination therapy: atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel. In the spine and upper third of the right scapula, a volumetric soft tissue lesion measuring 80×57×73 mm (previously 68×104×68 mm) is visualized.
Note: created by the authors

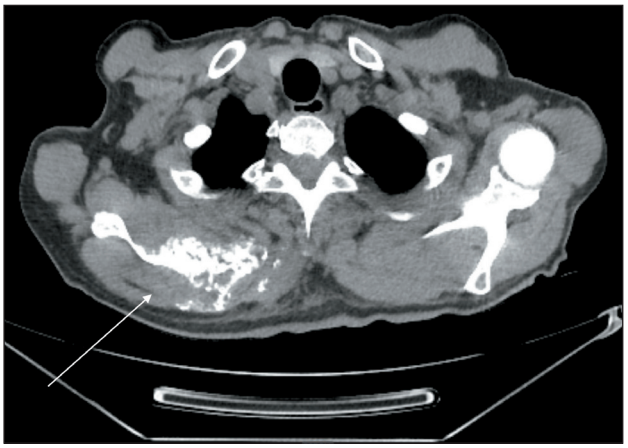


Рис. 3. МСКТ органов грудной полости (22.09.25): образование правой лопатки после 54 циклов поддерживающей терапии по схеме атезолизумаб + бевацизумаб. В ости и верхней трети тела правой лопатки сохраняется неоднородной структуры объемное образование с признаками «вздутия», с деструкцией костной ткани, с мягкотканым компонентом, распространяющееся в мягкие ткани, неравномерно накапливающее контраст, размерами 69×53 мм, с наличием остеобластического компонента.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Chest CT (September 22, 2025). A mass on the right scapula. After 54 cycles of maintenance therapy with atezolizumab and bevacizumab. In the spine and upper third of the body of the right scapula, a volumetric lesion of heterogeneous structure with signs of “swelling” remains, with destruction of bone tissue, with a soft tissue component spreading into the surrounding soft tissues, unevenly moderately accumulating contrast, with axial dimensions of 69×53 mm, with the presence of an osteoblastic component.
Note: created by the authors

*V600E не выявлено. Экспрессия PD-L1: TPS=0 (SP263) (Ventana).*

*Окончательный диагноз: Периферический немелкоклеточный (аденокарцинома) рак верхней доли правого легкого T1bN0M1b (oth), IV ст. Учитывая распространенность процесса, 11.08.22 начата иммунохимиотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в 1-й день + паклитаксел 200 мг/м$^2$ – 380 мг в 1-й день + карбоплатин AUC 6 в 1-й день – 642 мг + бевацизумаб 15 мг/кг – 1110 мг в 1-й день; цикл 21 день. После завершения 4 циклов комбинированной терапии, которые пациент перенес без нежелательных явлений, проведена оценка эффективности терапии. При МСКТ-контроле органов грудной полости (18.10.22): в S1 легкого – образование с лучистыми тяжистыми контурами (рис. 1), размерами 10×11×8 мм (ранее 7×12×9 мм), в правой лопатке – мягкотканое образование, размерами 80×57×73 мм (ранее 68×104×68 мм) (рис. 2).*

*Далее больному регулярно, без нарушения интервального режима, проводилась поддерживающая терапия по схеме: атезолизумаб 1 200 мг и бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно, в 1-й день, длительность цикла 21 день. На момент написания статьи проведено 55 циклов поддерживающей терапии (последний цикл 17.10.25). Длительность терапии составила 38 мес. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательные явления не наблюдались. Отмечено полное купирование болевого синдрома.*

*Оценка объективного ответа производилась согласно критериям iRECIST. По данным МСКТ органов грудной клетки от 22.09.25 зарегистрирована стабилизация процесса (-29,3 %) (рис. 3) по сравнению с исследованием от 4.07.22. Таргетные очаги: размеры очага в левом легком – ранее 12 мм, в настоящее время – 13 мм; размеры мягкотканого образования в области правой лопатки – ранее 104 мм, в настоящее время – 69 мм. Нетаргетные очаги: надключичные лимфоузлы справа – ранее 6 мм, в настоящее время не определяются.*

**Обсуждение**

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность комбинации паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб + атезолизумаб при лечении распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, характеризующегося негативной экспрессией PD-L1 (TPS <1 %) и значительной опухолевой массой. Выбор данной терапевтической стратегии требует обоснования в контексте современных клинических рекомендаций и альтернативных подходов, включая двойную иммунотерапию (ниволумаб + + ипилимумаб) с химиотерапией или без нее.

Ключевым аргументом в пользу выбора комбинации атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией послужили результаты подгруппового анализа регистрационного исследования IMpower150, согласно которым добавление атезолизумаба к бевацизумабу и химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин) продемонстрировало улучшение исходов вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, включая пациентов с негативным статусом [5].

При использовании диагностического анализа SP263 (оценка экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках) у пациентов с PD-L1 <1 % (n=237) медиана общей выживаемости (ОВ) составила 18,6 мес в группе атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия против 14,0 мес в группе бевацизумаб + + химиотерапия (ОР 0,81, 95 % ДИ 0,61–1,07). При использовании анализа SP142 в подгруппе с полностью негативным статусом (TC0 и IC0) ОР составило 0,90 (95 % ДИ 0,71–1,14), а медиана ОВ в группе атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия достигла 16,9 мес против 14,1 мес в группе бевацизумаб + химиотерапия. [5].

Важным фактором при выборе терапии у представленного пациента являлось наличие большой опухолевой массы. Распространенный опухолевый процесс традиционно ассоциируется с худшим прогнозом, более агрессивным течением и потенциально меньшей эффективностью моноиммунотерапии, особенно при негативной экспрессии PD-L1. В данной клинической ситуации требовалась стратегия, способная обеспечить быстрый и глубокий контроль над заболеванием.

При наличии большой опухолевой массы особенно важна способность режима индуцировать быструю регрессию очагов и преодолевать иммуносупрессивное микроокружение, характерное для распространенного процесса. Добавление бевацизумаба играет в этом контексте ключевую роль: его антиангиогенная активность способствует нормализации сосудистой сети опухоли, снижению иммуносупрессии, опосредованной VEGF, и улучшению проникновения иммунных клеток в опухолевую ткань [6, 7]. Таким образом, комбинация атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия позволяет реализовать синергизм трех механизмов: циторедуктивное действие химиотерапии для быстрого уменьшения опухолевой массы; антиангиогенный эффект бевацизумаба, модифицирующий микроокружение; иммуноопосредованное действие атезолизумаба, потенцируемое первыми двумя компонентами.

Учитывая неблагоприятное сочетание факторов (негативный PD-L1 и большая распространенность), выбор максимально активного режима, доказавшего свою эффективность в сложных клинических ситуациях, представляется патогенетически обоснованным. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что применение режима атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия позволило достичь контроля над заболеванием, несмотря на неблагоприятный прогностический статус.

В соответствии с клиническими рекомендациями пациенты с высоким уровнем PD-L1 получают наибольшую пользу от иммунотерапии. Однако у пациентов с негативным PD-L1 эффективность двойной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб) без химиотерапии остается ограниченной. Согласно обновленным данным исследования CheckMate 227, у пациентов с PD-L1 <1 % применение двойной блокады иммунных контрольных точек позволяет достичь 5-летней выживаемости в 19 % случаев [8], поданализ подтверждает долгосрочные исходы в этой сложной подгруппе [9]. Тем не менее при наличии большой опухолевой массы и симптомного заболевания более быстрое и надежное достижение ответа требует включения цитостатиков в терапевтический режим.

Альтернативным подходом могло бы стать применение комбинации ниволумаба, ипилимумаба и двух циклов химиотерапии (режим CheckMate 9LA). Согласно 6-летним данным, эта стратегия демонстрирует впечатляющую эффективность: у пациентов с PD-L1 <1 % 6-летняя выживаемость достигает 20 %, медиана ОВ – 17,7 мес [10]. Однако прямое сравнение с режимом паклитаксел + + карбоплатин + бевацизумаб + атезолизумаб в подгруппе PD-L1-негативных пациентов отсутствует. Косвенные сравнения показывают, что при неплоскоклеточном раке легкого двойная иммуно-

терапия с химиотерапией (CM9LA) может давать более высокую 5-летнюю выживаемость по сравнению с режимами на основе пембролизумаба [10]. Важно отметить, что добавление бевацизумаба к комбинации химиоиммунотерапии в исследовании IMpower150 обеспечивает дополнительное преимущество за счет антиангиогенного эффекта, который потенцирует противопухолевый иммунный ответ и модулирует микроокружение опухоли [6, 7].

**Заключение**

Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией у пациентов с метастатическим, ранее не леченным НМРЛ с отрицательными статусами EGFR/ALK и отсутствием экспрессии PD-L1 способствует увеличению общей выживаемости. В представленном наблюдении, несмотря на исходно большой объем опухолевого поражения, удалось достичь продолжительной стабилизации заболевания. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования достигли 38 мес на фоне благоприятного профиля безопасности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Cancer TODAY.* IARC Publications, International Agency for Research on Cancer. Data version: Globocan 2022 (version 1.1). [Internet]. [cited 06.11.2025]. URL: https://gco.iarc.who.int/today.

2. *Состояние онкологической помощи* населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [*Cancer care for the population* of Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.

3. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого:* клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2025. [Lung cancer: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2025. (in Russian)]. [Internet]. [cited 25.02.2026]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/30_5.

4. *Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z., Castro G.Jr., Srimuninnimit V., Laktionov K.K., Bondarenko I., Kubota K., Lubiniecki G.M., Zhang J., Kush D., Lopes G.; KEYNOTE-042 Investigators.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019; 393(10183): 1819–30. doi: 10.1016/S0140-6736-(18)32409-7.

5. *Socinski M.A., Nishio M., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodríguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thomas C.A., Barlesi F., Finley G., Kong S., Lee A., Coleman S., Zou W., McCleland M., Shankar G., Reck M.* IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021; 16(11): 1909–24. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.009.

6. *West H.J., McCleland M., Cappuzzo F., Reck M., Mok T.S., Jotte R.M., Nishio M., Kim E., Morris S., Zou W., Shames D., Das Thakur M., Shankar G., Socinski M.A.* Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. J Immunother Cancer. 2022; 10(2): e003027. doi: 10.1136/jitc-2021-003027.

7. *Lu T., Hamidi H., Socinski M.A., Reck M., Cappuzzo F., Barlesi F., Jotte R.M., Müller S., Qamra A., Amitai A., Guan X., Fuentes E., Koeppen H., Giltnane J.M., Shames D.S., Ballinger M., He M.X., Wang Y., Srivastava M.K., Nabet B.Y.* Non-small cell lung cancer molecular subtypes and vulnerability to immunotherapy treatment combinations. Nat Commun. 2025; 17(1): 122. doi: 10.1038/s41467-025-66803-8.

8. *Brahmer J.R., Lee J.S., Ciuleanu T.E., Bernabe Caro R., Nishio M., Urban L., Audigier-Valette C., Lupinacci L., Sangha R., Pluzanski A., Burgers J., Mahave M., Ahmed S., Schoenfeld A.J., Paz-Ares L.G., Reck M., Borghaei H., O'Byrne K.J., Gupta R.G., Bushong J., Li L., Blum S.I., Eccles L.J., Ramalingam S.S.* Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2023; 41(6): 1200–12. doi: 10.1200/JCO.22.01503.

9. *Zhao H., Huang S., Wu J., Lu Y., Zou Y., Zeng H., Li C., Wang J., Zhang X., Duan S., Liang W.* Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor in combination with CTLA-4 inhibitor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. Front Immunol. 2025; 16: 1515027. doi: 10.3389/fimmu.2025.1515027.

10. *Carbone D.P., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., Richardet E., Felip E., Cheng Y., Juan-Vidal O., Alexandru A., Mizutani H., Reinmuth N., Lu S., Reck M., John T., Scherpereel A., De Marchi P., Aoyama T., Sathyanarayana P., Grootendorst D.J., Hu N., Ip V., Hung Y.H., Paz-Ares L.G.* Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. ESMO Open. 2025; 10(6): 105123. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105123.


Поступила/Received 07.11.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 25.02.2026
Принята к публикации/Accepted 04.03.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Исаева Галия Куандыковна,** ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0009-0008-7545-7482.

**Сарычева Марина Михайловна,** доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

**Важенин Андрей Владимирович,** доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7807-8479.

**Дубинина Анна Владимировна,** ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0009-0007-7677-5696.

**Шевелева Кристина Максимовна,** ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0009-0009-9472-1952.

**Макрута Ирина Владимировна,** ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0009-0005-6775-2797.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Исаева Галия Куандыковна:** сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание статьи, внесение ценного интеллектуального содержания.
**Сарычева Марина Михайловна:** анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания.
**Важенин Андрей Владимирович:** анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания.
**Дубинина Анна Владимировна:** работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.
**Шевелева Кристина Максимовна:** работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.
**Макрута Ирина Владимировна:** работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

***Финансирование***
*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*
***Конфликт интересов***
*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: 17.10.25).*

## ABOUT THE AUTHORS

**Galiya K. Isaeva,** MD, Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0009-0008-7545-7482.
**Marina M. Sarycheva,** MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0284-275X.
**Andrey V. Vazhenin,** MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7807-8479.
**Anna V. Dubinina,** MD, Resident, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0009-0007-7677-5696.
**Kristina M. Sheveleva,** MD, Resident, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0009-0009-9472-1952.
**Irina V. Makruta,** MD, Resident, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0009-0005-6775-2797.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Galiya K. Isaeva:** collection of material, search and analysis of literary sources, writing of the manuscript, introduction of valuable intellectual content.
**Marina M. Sarycheva:** analysis of scientific work and its structuring, introduction of valuable intellectual content.
**Andrey V. Vazhenin:** analysis of scientific work and its structuring, introduction of valuable intellectual content.
**Anna V. Dubinina:** working with graphic material, introducing valuable intellectual content.
**Kristina M. Sheveleva:** working with graphic material, introducing valuable intellectual content.
**Irina V. Makruta:** working with graphic material, introducing 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 17/10/2025).*

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-192-198
УДК: 616.62-006.6-08:615.849.19

CC BY 4.0

Для цитирования: *Теодорович О.В., Гамеева Е.В., Сулейманов С.И., Шатохин М.Н., Борисенко Г.Г., Бабкин А.С.* Эффективность и безопасность ND:YAG-лазерной энергии в лечении пациента с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря труднодоступной локализации. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 192–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-192-198
For citation: *Teodorovich O.V., Gameeva E.V., Suleymanov S.I., Shatokhin M.N., Borisenko G.G., Babkin A.S.* Efficacy and safety of ND:YAG laser energy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer of difficult-to-access localization: A case report. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 192–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-192-198

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ND:YAG-ЛАЗЕРНОЙ ЭНЕРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ТРУДНОДОСТУПНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**О.В. Теодорович[1], Е.В. Гамеева[2], С.И. Сулейманов[3,4], М.Н. Шатохин[1], Г.Г. Борисенко[1], А.С. Бабкин[1,3]**

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России
Россия, 121099, г. Москва, Новый Арбат, 32
[3]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демихова Департамента здравоохранения Москвы»
Россия, 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, 1/1
[4]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Аннотация**

**Введение.** Рак мочевого пузыря (РМП) – распространенная патология, занимает 10-е место среди всех диагностируемых онкологических образований и 1-е среди опухолей мочевыводящих путей. До 80 % случаев приходится на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. Локализация опухоли мочевого пузыря (МП) по передней стенке в ряде случаев является труднодоступной для полноценной резекции стенки МП с подлежащим мышечным слоем. В качестве примера, иллюстрирующего лечение немышечно-инвазивного РМП труднодоступной локализации, представлен клинический случай пациента, находившегося на стационарном лечении в ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» в 2022 г. **Клиническое наблюдение.** В урологическом стационаре ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» Nd:YAG-лазерная абляция немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря труднодоступной локализации проведена пациенту, 67 лет, с образованием по передней стенке МП. При гистологическом исследовании биоптата образования мочевого пузыря верифицирован рак мочевого пузыря. Поверхностный характер роста опухоли подтвержден по результатам магнитно-резонансной томографии, проведенной до операции. Для лечения применяли Nd:YAG-лазер с длиной волны 1 064 нм, мощностью 40 Вт и плотностью энергии 100 Дж/см$^2$. Лазерное излучение подавалось через световод с боковым выходом (Side Fire). После операции в МП установлен двухходовый катетер на 12 ч. Интра- и послеоперационных осложнений не было. Эндоскопический мониторинг эффективности хирургического этапа лечения проводился на базе ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» с кратностью 3, 6 и 12 мес с момента операции, при этом признаков рецидива не обнаружено. **Заключение.** Анализ клинического случая позволяет сделать обоснованный вывод о достаточно высокой эффективности Nd:YAG-лазерной абляции у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с локализацией по передней стенке, что позволяет судить о безопасности использования лазерной энергии в лечении данной онкоурологической патологии.

**Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, труднодоступная локализация опухоли, Nd:YAG-лазерная абляция.**

**Бабкин Александр Сергеевич,** alexbabkin3004@mail.ru

# EFFICACY AND SAFETY OF ND:YAG LASER ENERGY IN THE TREATMENT OF NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER OF DIFFICULT-TO-ACCESS LOCALIZATION: A CASE REPORT

**O.V. Teodorovich[1], E.V. Gameeva[2], S.I. Suleymanov[3,4], M.N. Shatokhin[1], G.G. Borisenko[1], A.S. Babkin[1,3]**

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia
build. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[2]National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia
32, Novy Arbat, Moscow, 121099, Russia
[3]V.P. Demikhov City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health
1/1, Velozavodskaya St., Moscow, 115280, Russia
[4]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

**Abstract**

**Background.** Bladder cancer is the 10th most common cancer worldwide and the most common malignancy of the urinary tract. Non-muscle invasive bladder cancer accounts for approximately 80 % of cases. Tumors localized in the anterior bladder wall may be challenging to resect completely due to difficult visual access. Here we present a case of non-muscle invasive bladder cancer localized in a difficult-to-access area. **Case report.** A 67-year-old patient with a mass on the anterior wall of the bladder underwent Nd:YAG laser ablation of non-muscle-invasive bladder cancer of difficult localization in the urological hospital of the Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. The previous histological examination of the biopsy specimen of the bladder mass reveled bladder cancer. The superficial tumor growth was confirmed by preoperative MRI findings. The Nd:YAG laser with a wavelength of 1064 nm, a power of 40 W and an energy density of 100 J/cm$^2$ was used. The laser beam was delivered through a side fire light guide. After surgery, a two-way catheter was inserted into the bladder for 12 hours. No intraoperative and postoperative complications were detected. Endoscopic evaluation of the effectiveness of the surgical stage was carried out at intervals of 3, 6 and 12 months from the date of surgery. Control cystoscopy revealed no cancer recurrence. **Conclusion.** Our clinical case demonstrated the high efficacy and safety of Nd:YAG laser ablation in the treatment of a patient with non-invasive bladder cancer located on the anterior wall of the bladder.

**Key words: non-muscle invasive bladder cancer, difficult to access tumour localisation, Nd:YAG laser ablation.**

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) по распространенности занимает 10-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости. На РМП приходится 3 % всех случаев злокачественных новообразований в мире, и он особенно распространен в развитых странах [1, 2]. Основным фактором риска развития РМП является курение, на которое приходится 50–65 % всех случаев. Химические профессиональные вредности и экотоксиканты также в значительной степени способствуют развитию заболевания (на них приходится примерно 20 % всех случаев) [3]. Генетическая предрасположенность является причиной ~7 % случаев РМП [4].

Злокачественные поражения мочевого пузыря (МП) представляют собой гетерогенную группу новообразований различной степени агрессивности. Клиническое течение и прогноз заболевания существенно варьируются в зависимости от множества факторов, включая стадию опухолевого процесса, морфологические характеристики и степень ее дифференциации. Особое значение имеет склонность опухоли к рецидивированию. Согласно современной классификации, все новообразования мочевого пузыря в зависимости от глубины проникновения в стенку органа дифференцируются на две фундаментальные категории. К первой группе относится немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), характеризующийся поверхностным ростом без вовлечения мышечного слоя. Вторая категория представлена мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП), при котором опухоль прорастает в мышечную ткань органа [5, 6]. Немышечно-инвазивный рак диагностируется в 75 % случаев первичного поражения мочевого пузыря. Распределение по стадиям выглядит следующим образом: 70 % приходится на стадию Ta, 20 % – на T1, а 10 % составляет карцинома *in situ*. При МИРМП опухолевый процесс распространяется глубже: на стадии T2 поражается детрузор, на стадии T3 – паравезикальная клетчатка, при T4 вовлекаются окружающие органы [7, 8].

При наличии НМИРМП лечебная тактика предусматривает первоочередное выполнение

эндоскопической операции – трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП), ключевой задачей которой является полное иссечение визуализируемого новообразования с обязательным получением гистологического материала из прилегающих мышечных структур. Такой подход существенно повышает точность патоморфологической диагностики и улучшает показатели онкологического лечения. Качество диагностики напрямую зависит от получения полноценного биоптата с включением элементов мышечного слоя [9].

Независимо от принадлежности пациента к определенной прогностической группе обязательным этапом послеоперационного ведения является срочное проведение однократной интравезикальной химиоинстилляции. Данная процедура должна быть реализована не позднее 6 ч с момента завершения ТУРМП.

Развитие медицинских технологий и стремление минимизировать осложнения привели к внедрению лазерных методов в терапию НМИРМП. Лазерное воздействие демонстрирует существенные преимущества по сравнению с электрокоагуляцией: снижает частоту нежелательных реакций запирательного нерва, уменьшает риск интраоперационных осложнений и обеспечивает получение более качественного материала для патоморфологического анализа [10]. В отечественном исследовании описано использование неодимового лазера (Nd:YAG-лазер) в абляции ложа опухоли после классической трансуретральной резекции, продемонстрировавшее хорошие результаты относительно количества рецидивов и осложнений [11].

В исследовании О.В. Теодоровича и соавт. [12] при сравнении классической ТУРМП и ТУРМП с последующей Nd:YAG-лазерной абляцией ложа опухоли проанализированы данные ряда урологических стационаров г. Москвы. При этом подтверждена высокая эффективность комбинированного лечения локализованного РМП. Оптимальная схема включает трансуретральную резекцию с последующей Nd:YAG-лазерной абляцией опухолевого ложа. Ключевым преимуществом метода является контролируемое термическое воздействие, характеризующееся ограниченным глубиной необратимых повреждений тканей в зоне воздействия. Применение Nd:YAG-лазерной абляции ложа опухоли сопровождается уменьшением количества ранних послеоперационных осложнений, а также меньшей частотой рецидивов по сравнению с классической ТУРМП.

Однако локализация РПМ по передней стенке органа в ряде случаев является труднодоступной для полноценной резекции мочевого пузыря с подлежащим мышечным слоем ввиду высокого риска перфорации. Дефицит научных данных по этой проблематике определяет высокую актуальность и перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

***Клиническое наблюдение***

*Пациент, 67 лет, в марте 2022 г. находился на стационарном лечении на клинической базе кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в условиях урологического стационара ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»». Из анамнеза – пациент курит в течение последних 35 лет в среднем по 15 сигарет в день (индекс курильщика – 26,25), пенсионер, ранее работа не была связана с химическими профессиональными вредностями. В течение последнего месяца пациента беспокоило изменение цвета мочи при микции.*

*На амбулаторном этапе по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием выявлено объемное образование передней стенки мочевого пузыря, размерами 1,5×1,5см, с отсутствием визуальных признаков инвазии детрузора (рис. 1). При диагностической цистоскопии визуализирована ворсинчатая опухоль на широком основании по передней стенке мочевого пузыря, размерами ~1,5 см, которая контактно*

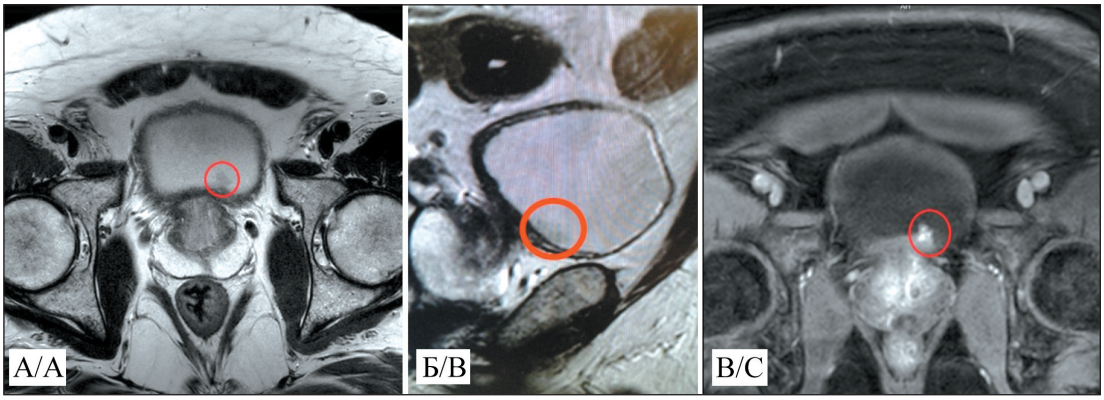



Рис. 1. МРТ органов малого таза с контрастированием:
А – аксиальный срез, режим Т1, опухоль выделена кружком; Б – сагиттальный срез, режим Т1, опухоль выделена кружком; В – аксиальный срез, режим Т2, опухоль выделена кружком. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Pelvic MRI with contrast: A – axial section, T1 mode, the tumor is highlighted by a circle; B – sagittal section, T1 mode, the tumor is highlighted by a circle; C – axial section, T2 mode, the tumor is highlighted by a circle. Note: created by the authors

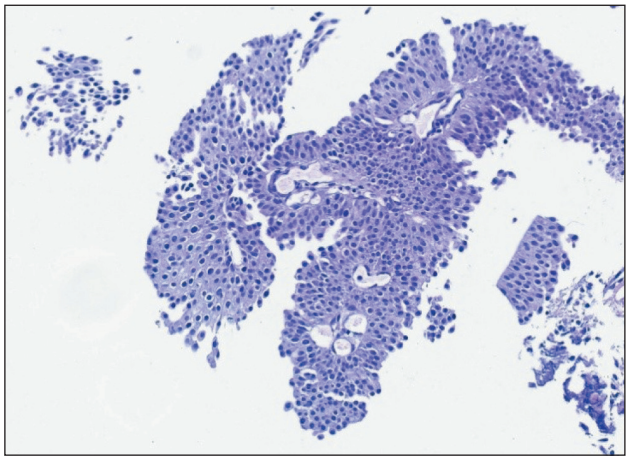


Рис. 2. Микрофото. Опухоль папиллярного строения с увеличением количества слоев, ядерной гиперхромией и клеточным полиморфизмом. Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома Low Grade. Окраска гематоксилином и эозином, ×20.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Microphoto. Papillary tumor with increased number of layers, nuclear hyperchromasia, and cellular pleomorphism. Noninvasive low-grade papillary urothelial carcinoma. Hematoxylin and eosin staining, ×20. Note: created by the authors

*не кровоточит. Щипковая биопсия образования и прилежащей стенки мочевого пузыря. При гистологическом исследовании полученных биоптатов – неинвазивная уротелиальная карцинома с низкой степенью клеточной анаплазии, low grade (рис. 2). При дообследовании метастатического поражения других органов не выявлено. Пациент направлен для оперативного лечения в ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»».*

*С учетом труднодоступной локализации опухоли и риска интраоперационной перфорации мочевого пузыря при классической ТУРМП принято решение об оперативном пособии в объеме трансуретральной Nd:YAG-лазерной абляции стенки мочевого пузыря с опухолью.*

*Хирургическое вмешательство выполнено в литотомическом положении под спинальной анестезией. Диагностическая уретроцистоскопия на начальном этапе позволила детально оценить состояние уретры, шейки и слизистой мочевого пузыря, определить локализацию устьев мочеточников и размеры опухоли. Последующий этап операции заключался в Nd:YAG-лазерной абляции опухолевого очага на передней стенке МП. Воздействие осуществлялось с захватом окружающей здоровой слизистой в радиусе 1 см (рис. 3). Использовался Nd:YAG-лазер с длиной волны 1 064 нм. Параметры лазерного воздействия: мощность излучения – 40 Вт, плотность энергии на поверхности обрабатываемой ткани достигала 100 Дж/см$^2$. Использовался световод со специальным боковым выходом излучения (Side Fire). Заключительный этап – гемостаз с применением лазерной энергии. Продолжительность операции – 22 мин. После вмешательства нижние мочевые пути дренированы двухходовым уретральным катетером в течение 12 ч. В течение часа после операции выполнена внутрипузырная инстилляция Доксорубицина 50 мг с экспозицией 1 ч.*

*Ранний послеоперационный период протекал без особенностей на фоне комплексной антибактериальной и симптоматической терапии. На 1-е сут после оперативного вмешательства выполнен УЗ-контроль брюшной полости и малого таза на наличие свободной жидкости, данных за экстравазацию и нарушение целостности стенки мочевого пузыря не получено. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Выписка из стационара в удовлетворительном состоянии на 2-е сут после операции.*

*Через 2 мес после оперативного лечения амбулаторно выполнена МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, данных за*

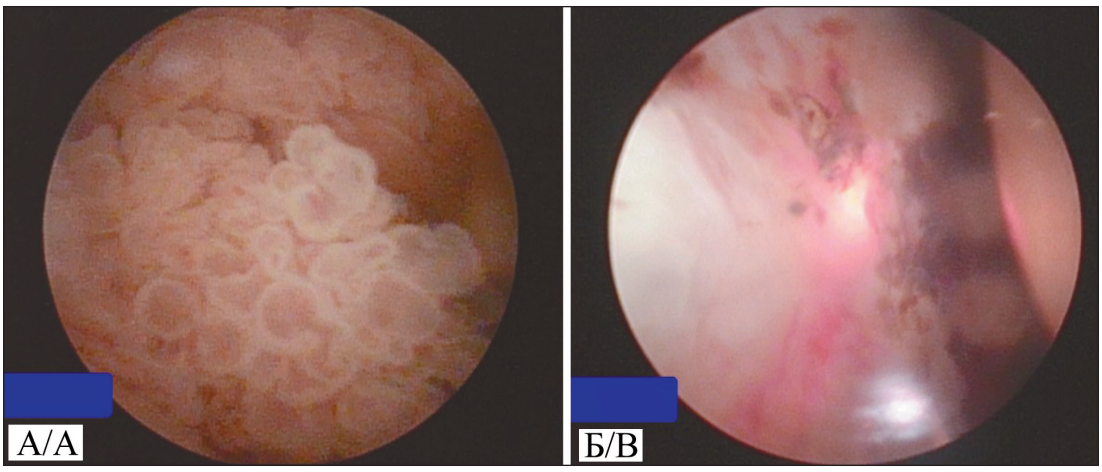



Рис. 3. Этапы оперативного вмешательства:
А – этап визуализации опухоли передней стенки мочевого пузыря; Б – этап Nd:YAG-лазерной абляции объемного образования передней стенки мочевого пузыря. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Surgery phase: A –visualization of the tumor in the anterior bladder wall; B – Nd:YAG laser ablation of the lesion in the anterior bladder wall. Note: created by the authors

*рецидив в зоне абляции не получено. При эндоскопической динамической оценке эффективности лечения на базе ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» с кратностью 3, 6 и 12 мес с момента операции признаков рецидива опухоли не обнаружено. В течение всего периода наблюдения макрогематурия не рецидивировала.*

**Обсуждение**

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости РМП среди трудоспособного населения, что определяет высокую социально-экономическую значимость проблемы. Совершенствование методов хирургического лечения становится приоритетным направлением, поскольку это позволяет снизить частоту рецидивов и значительно улучшить качество жизни пациентов. Внедрение лазерных технологий существенно расширило возможности онкохирургии и открыло новые перспективы в лечении РМП.

В процессе поиска оптимальных методов лечения немышечно-инвазивного РМП сложной локализации проведен анализ медицинской документации урологического отделения ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина». Механизм действия Nd:YAG-лазерной абляции заключается в строго контролируемом термическом повреждения тканей. При этом достигается необходимая глубина поражения, обеспечивающая полное разрушение опухолевых клеток как в крае, так в дне раны, что гарантирует радикальность хирургического вмешательства, существенно снижает вероятность развития рецидивов и способствует достижению благоприятных результатов лечения.

Стоит отметить, что визуализизация опухоли с использованием МРТ органов малого таза не обеспечивает корректную градацию инвазии образования в мышечную стенку, вследствие чего существует вероятность расхождения в стадиях опухолевого процесса. Для адекватной оценки необходимо морфологическое исследование опухоли и подлежащей стенки мочевого пузыря с детрузором, полученных при трансуретральной резекции.

Интеграция современных лазерных технологий в клиническую практику открывает значительные перспективы. Их применение способствует существенному снижению вероятности рецидивов опухоли и уменьшению потребности в повторных хирургических вмешательствах. Кроме того, использование лазерных методик позволяет значительно минимизировать риск послеоперационных осложнений.

**Заключение**

Анализ результатов клинического наблюдения позволяет сделать вывод о высокой эффективности Nd:YAG-лазерной абляции опухоли с прилежащей неизмененной слизистой мочевого пузыря при локализованном раке мочевого пузыря. Применение Nd:YAG-лазерной абляции опухоли с труднодоступной локализацией обеспечило отсутствие ранних послеоперационных осложнений и рецидива опухоли. Широкое внедрение в клиническую практику лазерных технологий позволит персонифицировать хирургические методы лечения онкоурологических больных с учетом прогнозирования риска рецидива.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. *Leslie S.W., Soon-Sutton T.L., Aeddula N.R.* Bladder Cancer. 2024. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. [cited 01.02.2026]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/.
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. *Saginala K., Barsouk A., Aluru J.S., Rawla P., Padala S.A., Barsouk A.* Epidemiology of Bladder Cancer. Med Sci (Basel). 2020; 8(1): 15. doi: 10.3390/medsci8010015.
4. *Al-Zalabani A.H., Stewart K.F., Wesselius A., Schols A.M., Zeegers M.P.* Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2016; 31(9): 811–51. doi: 10.1007/s10654-016-0138-6.
5. *Calderone C., Taylor J.M.* Urothelial cancer of the bladder: treatment of early stage disease. Handbook of Prostate Cancer and Other Genitourinary Malignancies. Ed. T.G. Hayes, M.P. Mims, J.M. Taylor. New York. Demos Medical, 2017. P. 157–175. ISBN: 978-1-62070-109-6. e-book ISBN: 978-1-61705-286-6.
6. *Gontero P., Birtle A., Capoun O., Compérat E., Dominguez-Escrig J.L., Liedberg F., Mariappan P., Masson-Lecomte A., Mostafid H.A., Pradere B., Rai B.P., van Rhijn B.W.G., Seisen T., Shariat S.F., Soria F., Soukup V., Wood R., Xylinas E.N.* European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-A Summary of the 2024 Guidelines Update. Eur Urol. 2024; 86(6): 531–49. doi: 10.1016/j.eururo.2024.07.027.
7. *Shore N.D., Palou Redorta J., Robert G., Hutson T.E., Cesari R., Hariharan S., Rodríguez Faba Ó., Briganti A., Steinberg G.D.* Non-muscle-invasive bladder cancer: An overview of potential new treatment options. Urol Oncol. 2021; 39(10): 642–63. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.05.015.
8. *Burger M., Catto J.W., Dalbagni G., Grossman H.B., Herr H., Karakiewicz P., Kassouf W., Kiemeney L.A., La Vecchia C., Shariat S., Lotan Y.* Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2013; 63(2): 234–41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
9. *Matulewicz R.S., Steinberg G.D.* Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Overview and Contemporary Treatment Landscape of Neoadjuvant Chemoablative Therapies. Rev Urol. 2020; 22(2): 43–51.
10. *Nicoletti R., Gauhar V., Castellani D., Enikeev D., Herrmann T.R.W., Teoh J.Y.* Current Techniques for En Bloc Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Hands-on Guide Through the Energy Landscape. Eur Urol Focus. 2023; 9(4): 567–70. doi: 10.1016/j.euf.2023.04.007.
11. *Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Абдуллаев М.И., Краснов А.В., Хоммятов М.Р.* Интерстициальная лазерная коагуляция в лечении уротелиального папиллярного рака лоханки. Урология. 2018; (4): 122–26. [*Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Abdullaev M., Krasnov A.V., Khommyatov M.R.* Interstitial laser coagulation in the management of urothelial papillary carcinoma of the renal pelvis. Urology. 2018; (4): 122–26. (in Russia)]. doi: 10.18565/urology.2018.4.122-126. EDN: YLVSHR.
12. *Теодорович О.В., Гамеева Е.В., Сулейманов С.И., Шатохин М.Н., Борисенко Г.Г., Бабкин А.С.* Оценка клинической эффективности трансуретральной биполярной хирургии и лазерных технологий в лечении пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого. Урологические ведомости. 2024; 14(4): 373–80. [*Teodorovich O.V., Gameeva E.V., Suleymanov S.I., Shatokhin M.N., Borisenko G.G., Babkin A.S.* Evaluation of the clinical effectiveness of transurethral bipolar surgery and laser technologies in treatment of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Urology Reports. 2024; 14(4): 373–80. (in Russian)]. doi: 10.17816/uroved632520. EDN: FQIGKP.


Поступила/Received 12.02.2026
Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2026
Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Теодорович Олег Валентинович,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5145-0445.
**Гамеева Елена Владимировна,** доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по лечебной части, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8509-4338.
**Сулейманов Сулейман Исрафилович,** доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демихова Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0461-9885.
**Шатохин Максим Николаевич,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1285-7357.
**Борисенко Геннадий Георгиевич,** кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия).
**Бабкин Александр Сергеевич,** старший лаборант кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; уролог урологического отделения № 1, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демихова Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1570-1793.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Теодорович Олег Валентинович:** обзор литературы, написание черновика статьи.
**Гамеева Елена Владимировна:** анализ полученных данных, редактирование статьи.
**Сулейманов Сулейман Исрафилович:** обзор литературы, написание черновика статьи.
**Шатохин Максим Николаевич:** обзор литературы, редактирование статьи.
**Борисенко Геннадий Георгиевич:** обзор литературы, редактирование статьи.
**Бабкин Александр Сергеевич:** обзор литературы, сбор и анализ данных, 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***
*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: 02.03.22).*

## ABOUT THE AUTHORS

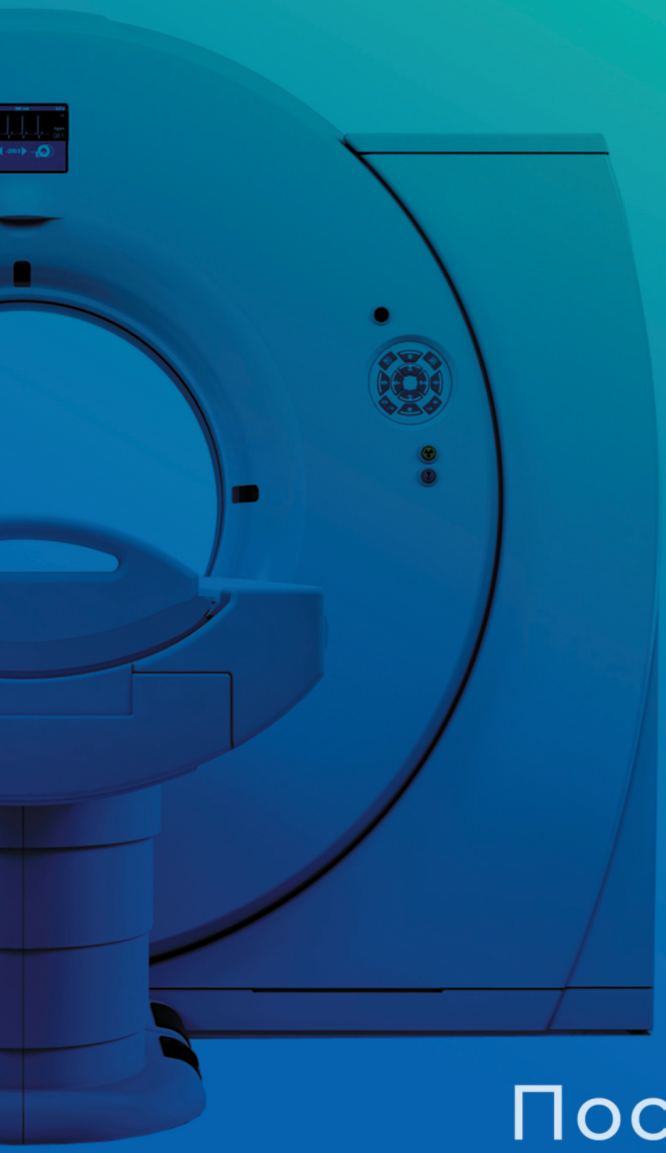
**Oleg V. Teodorovich,** MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5145-0445.
**Elena V. Gameeva,** MD, DSc, Deputy Director General for Treatment, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8509-4338.
**Suleyman I. Suleymanov,** MD, DSc, Professor, Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; Head of the Urology Department, V.P. Demikhov City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0461-9885.
**Maxim N. Shatokhin,** MD, DSc, Professor, Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1285-7357.
**Gennady G. Borisenko,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).
**Alexander S. Babkin,** Senior Laboratory Assistant, Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Urologist, Urology Department No. 1, V.P. Demikhov City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1570-1793.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Oleg V. Teodorovich:** literature review, manuscript drafting.
**Elena V. Gameeva:** data analysis, manuscript editing.
**Suleyman I. Suleymanov:** literature review, manuscript drafting.
**Maxim N. Shatokhin:** literature review, manuscript editing.
**Gennady G. Borisenko:** literature review, manuscript editing.
**Alexander S. Babkin:** literature review, data collection and analysis, manuscript writing.
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 02/03/2022).*

NEOMED



# Поставка высокотехнологичного медицинского оборудования

## и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru