

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 25, № 3' 2026

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 02.07.2026 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 21,75; усл. печ. л. 20,25; уч.-изд. л. 20,75.

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, № 3 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. Томск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

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

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

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

Address of the Editorial Office:

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

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

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

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

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



Printed: 02.07.2026
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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 25, № 3 2026

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

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

Executive Editors:

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

Editorial Board:

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Скоропад В.Ю., Смоленев Е.И., Гриневич В.Н., Волобуев С.М., Гамаюнов С.В., Киселев Н.М., Зайковский В.Н., Ерыгин Д.В., Лядов В.К., Скляр И.А., Колобаев И.В., Хомяков В.М., Вальков М.Ю., Курчатова П.А., Карачун А.М., Сапронов П.А., Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Черемисина О.В., Гатауллин И.Г., Осминин С.В., Ландо М.Н., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Многоцентровое когортное ретроспективное клиническое исследование по оценке влияния полного патоморфологического ответа опухоли на показатели выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода: демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов, варианты и непосредственные результаты лечения (сообщение 2)	5
<i>Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Бутримова А.С., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В.</i> Оценка эффективности режимов фракционирования при химиолучевом лечении неоперабельных больных местнораспространенным раком поджелудочной железы	21
<i>Николаева Е.А., Синельников М.М., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Долгушин Б.И.</i> Эффективность и безопасность последовательной терапии хлоридом радия-223 и ¹⁷⁷ Lu-ПСМА у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы: ретроспективное одноцентровое исследование	30
<i>Гарданова Ж.Р., Чудаков К.В., Киселева М.В.</i> Особенности взаимосвязи уровня тревоги и качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями	41

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Простакишина Е.А., Трущук Ю.М., Казакова А.Д., Ямщиков П.С., Козлова П.К., Фатеева С.В., Ларионова И.В., Чернышова А.Л., Денисов Е.В.</i> Молекулярные особенности прогрессирования рака шейки матки I–II стадии	48
--	----

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Ратушная В.В., Каприн А.Д., Степанов С.О., Трошенков Е.А., Куцурадис А.Ф., Гуц О.В., Хапаева З.М.</i> Ультразвуковая визуализация поверхностно расположенных лимфатических и венозных сосудов при планировании лимфодренажных операций у онкологических пациентов	57
<i>Шабунин А.В., Тавобилев М.М., Багательян З.А., Карпов А.А., Андрейцев И.Л., Ланцынова А.В., Абрамов К.А., Аладин М.Н., Кудряш Е.Б., Лория Д.И., Егоров Е.А.</i> Опыт ММНКЦ им. С.П. Боткина: анализ результатов 231 панкреатодуоденальной резекции у пациентов с опухолями периампулярной области	65
<i>Леонов О.В., Широкопад В.И., Юргель Ю.Н., Сихвардт И.А., Копыльцов Е.И., Долгих Д.В., Леонова А.О., Хуколенко А.А.</i> Интраоперационные и периоперационные нарушения целостности стенки прямой кишки после простатэктомии при раке предстательной железы в двух клинических центрах. Обзор методов лечения, исходов, наблюдения и онкологических результатов	77
<i>Калентьев В.В., Чичеватов Д.А., Глухов А.Е.</i> Способ формирования панкреатоеюноанастомоза после панкреатодуоденальной резекции при мягкой паренхиме поджелудочной железы (на англ.)	86

ОБЗОРЫ

<i>Колосова Е.Д., Богданова Д.А., Демидов О.Н.</i> Роль гена <i>PPM1D</i> в канцерогенезе миелоидных неоплазий: молекулярные механизмы и перспективы таргетной терапии	96
<i>Коваленко В.С., Адаменко Л.С., Глуценко А.В., Трашков А.П., Шестопалов А.М., Воевода М.И.</i> Обзор онколитических вирусных препаратов: клинический опыт и перспективные разработки	110

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Соколов С.А., Пирогов С.С., Рябов А.Б., Москалец М.В., Швейкин А.О., Максимчук В.Ю., Воронина Е.В., Абдулхакимов Н.М., Каннер Д.Ю.</i> Персонализированный органосохраняющий подход в лечении пациента с ранним кардиоэзофагеальным раком: клиническое наблюдение	127
<i>Зинченко Е.И., Фатеева Д.Л., Петров А.С., Соловьева К.А., Тимкина Н.В.</i> Местный рецидив АКГГ-продуцирующей карциноидной опухоли легкого: случай успешного повторного оперативного вмешательства из видеоторакоскопического доступа	137
<i>Черемисина О.В., Вторушин С.В., Фролова И.Г., Лоос Д.М., Вусик М.В., Берсенёв В.А.</i> Эндобронхиальная липома как редкое доброкачественное новообразование трахеобронхиального дерева: клиническое наблюдение	145
<i>Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Ербунова Д.Н., Петрова В.В., Киреева Т.Н., Сеитова Г.Н., Зернов Н.В., Скрыбин Н.А.</i> Клинический случай: новый вариант в гене <i>NF1</i> у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа	152
<i>Мустафин Р.Н.</i> Комплексное лечение тяжелых проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у пациентки с уникальным вариантом NF1:c.240_241del(p.Y80fs)	159

ЮБИЛЕИ

К 60-летию со дня рождения профессора Е.Н. Имянитова	166
--	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Skoropad V.Yu., Smolenov E.I., Grinevich V.N., Volobuev S.M., Gamayunov S.V., Kiselev N.M., Zaikovskiy V.N., Erygin D.V., Lyadov V.K., Sklyar I.A., Kolobaev I.V., Khomyakov V.M., Valkov M.Yu., Kurchatov P.A., Karachun A.M., Sapronov P.A., Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V., Gataullin I.G., Osminin S.V., Lando M.N., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Multicenter cohort retrospective clinical study assessing the impact of complete pathological tumor response on survival rates in patients with locally advanced gastric and esophagogastric junction cancer: demographic and clinical-morphological characteristics, treatment options and immediate results (report 2)	5
Vinogradova Yu.N., Korytova L.I., Butrimova A.S., Korytov O.V., Meshechkin A.V., Ilyin N.V. Assessment of the efficacy of fractionation regimes in chemoradiotherapy for inoperable locally advanced pancreatic cancer	21
Nikolaeva E.A., Sinelnikov M.M., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Dolgushin B.I. Sequential therapy with radium-223 chloride and ¹⁷⁷ Lu-PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	30
Gardanova Zh.R., Chudakov K.V., Kiseleva M.V. Features of the relationship between anxiety level and quality of life in female patients with cancer	41

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Prostakishina E.A., Trushchuk Yu.M., Kazakova A.D., Iamshikov P.S., Kozlova P.K., Fateeva S.V., Larionova I.V., Chernyshova A.L., Denisov E.V. Molecular features associated with progression of stage I–II cervical cancer	48
--	----

ONCOLOGY PRACTICE

Ratushnaya V.V., Kaprin A.D., Stepanov S.O., Troshenkov E.A., Kutsuradis A.F., Guts O.V., Khapaeva Z.M. Ultrasound imaging of superficially located lymphatic and venous vessels in planning lymphatic surgeries in cancer patients	57
Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Bagateliya Z.A., Karpov A.A., Andreytsev I.L., Lantsynova A.V., Abramov K.A., Aladin M.N., Kudryash E.B., Lorya D.I., Egorov E.A. Experience of the Botkin Hospital: analysis of the results of 231 pancreatoduodenal resections in patients with periampullary tumors	65
Leonov O.V., Shirokorad V.I., Yurgel Yu.N., Sikhvardt I.A., Kopyltsov E.I., Dolgikh D.V., Leonova A.O., Khukolenko A.A. Intraoperative and perioperative rectal wall integrity disruptions after prostatectomy for prostate cancer in two clinical centers: a review of treatment methods, outcomes, follow-up, and oncologic outcomes	77
Kalentjev V.V., Chichevatov D.A., Glukhov A.E. A novel pancreaticojejunostomy technique after pancreaticoduodenectomy in case of the soft pancreatic parenchyma	86

REVIEWS

Kolosova E.D., Bogdanova D.A., Demidov O.N. The role of the <i>PPM1D</i> gene in the carcinogenesis of myeloid neoplasms: molecular mechanisms and prospects for targeted therapy	96
Kovalenko V.S., Adamenko L.S., Glushchenko A.V., Trashkov A.P., Shestopalov A.M., Voevoda M.I. Development of oncolytic viral therapies: clinical experience and emerging candidates. A review	110

CASE REPORTS

Sokolov S.A., Pirogov S.S., Ryabov A.B., Moskalets M.V., Shveikin A.O., Maksimchuk V.Yu., Voronina E.V., Abdulkhakimov N.M., Kanner D.Yu. Personalized organ-preserving approach to the treatment of early esophagogastric junction cancer: a case report	127
Zinchenko E.I., Fateeva D.L., Petrov A.S., Solovyova K.A., Timkina N.V. Local recurrence of an ACTH-producing lung carcinoid: a case of successful reoperation via video-assisted thoracoscopic approach	137
Cheremisina O.V., Vtorushin S.V., Frolova I.G., Loos D.M., Vusik M.V., Bersenev V.A. Endobronchial lipoma as a rare benign neoplasm of the tracheobronchial tree: a case report	145
Zhalsanova I.Zh., Fonova E.A., Erburova D.N., Petrova V.V., Kireeva T.N., Seitova G.N., Zernov N.V., Skryabin N.A. A novel variant of <i>NF1</i> gene in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report	152
Mustafin R.N. Comprehensive treatment of severe neurofibromatosis type 1 manifestations in the patient with <i>NF1</i> mutation: c.240_241del(p.Y80fs)	159

ANNIVERSARIES

To the 60th anniversary of the birth of prof. E.N. Imyanitov	166
--	-----

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Смоленов Е.И., Гриневич В.Н., Волобуев С.М., Гамаюнов С.В., Киселев Н.М., Зайковский В.Н., Ерыгин Д.В., Лядов В.К., Скляр И.А., Колобаев И.В., Хомяков В.М., Вальков М.Ю., Курчатov П.А., Карачун А.М., Сапронов П.А., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Черемисина О.В., Гатауллин И.Г., Осминин С.В., Ландо М.Н., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Многоцентровое когортное ретроспективное клиническое исследование по оценке влияния полного патоморфологического ответа опухоли на показатели выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода: демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов, варианты и непосредственные результаты лечения (сообщение 2). Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 5–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-5-20
For citation: Skoropad V.Yu., Smolenov E.I., Grinevich V.N., Volobuev S.M., Gamayunov S.V., Kiselev N.M., Zaikovskiy V.N., Erygin D.V., Lyadov V.K., Sklyar I.A., Kolobaev I.V., Khomyakov V.M., Valkov M.Yu., Kurchatov P.A., Karachun A.M., Sapronov P.A., Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V., Gataullin I.G., Osminin S.V., Lando M.N., Agababayan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Multicenter cohort retrospective clinical study assessing the impact of complete pathological tumor response on survival rates in patients with locally advanced gastric and esophagogastric junction cancer: demographic and clinical-morphological characteristics, treatment options and immediate results (report 2). Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 5–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-5-20

МНОГОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА: ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ВАРИАНТЫ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ (СООБЩЕНИЕ 2)

В.Ю. Скоропад¹, Е.И. Смоленов¹, В.Н. Гриневич^{1,2}, С.М. Волобуев¹,
С.В. Гамаюнов³, Н.М. Киселев³, В.Н. Зайковский³, Д.В. Ерыгин⁴,
В.К. Лядов^{4,5,6}, И.А. Скляр⁴, И.В. Колобаев², В.М. Хомяков², М.Ю. Вальков^{7,8},
П.А. Курчатov^{7,8}, А.М. Карачун⁹, П.А. Сапронов⁹, С.Г. Афанасьев¹⁰,
А.В. Августинович¹⁰, О.В. Черемисина¹⁰, И.Г. Гатауллин¹¹, С.В. Осминин¹²,
М.Н. Ландо¹³, Т.А. Агабабян¹, С.А. Иванов^{1,14}, А.Д. Каприн^{2,14,15}

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4

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

³ГАУЗ НО «НИИКО Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»
Россия, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

⁴Онкологический центр № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7

⁵Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр-т Строителей, 5

⁶ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

 Скоропад Виталий Юрьевич, skoropad@mrrc.obninsk.ru

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁷ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»
 Россия, 163045, г. Архангельск, пр-т Обводный канал, 145, корп. 1
⁸ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
 Россия, 163000, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51
⁹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России
 Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68
¹⁰Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
 исследовательский медицинский центр Российской академии наук
 Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
¹¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
 Минздрава России
 Россия, 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11
¹²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
¹³ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»
 Россия, 398005, г. Липецк, ул. Адмирала Макарова, 1Е
¹⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
¹⁵ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
 Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

Аннотация

Введение. Рак желудка остается одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований в мире и занимает второе место в России. Полный патоморфологический ответ опухоли (pCR, ypT0N0M0) является значимым суррогатным маркером эффективности неоадьювантной терапии и прогноза заболевания. Несмотря на накопленные данные, демографические, клинико-морфологические характеристики этой категории больных, а также зависимость pCR от режима неоадьювантной терапии остаются недостаточно изученными. **Цель исследования** – в многоцентровой ретроспективной когорте представить демографические, клинико-морфологические характеристики, методики и переносимость периоперационной терапии, особенности хирургического лечения у пациентов с местнораспространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, достигших pCR после неоадьювантной терапии. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 221 пациента с гистологически подтвержденной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода (cT2–4N0–3M0), у которых при патоморфологическом исследовании удаленного препарата подтвержден pCR (ypT0N0M0). **Результаты.** Медиана возраста составила 65 лет (диапазон 24–89). Преобладали мужчины (52,5 %) и пациенты с клинической III (48,0 %) и IIB стадией (30,8 %). Низкодифференцированная аденокарцинома выявлена у 124 (56,1 %) больных, перстневидно-клеточный рак – у 35 (15,8 %). Лимфогенное метастазирование (cN+) на момент диагностики установлено у 124 (56,1 %) пациентов. Завершенность неоадьювантной химиотерапии составила 96,6 %. Нежелательные явления ≥ 3 степени при химиотерапии зарегистрированы у 17 (8,3 %), при химиолучевой терапии – у 3 (1,6 %) пациентов. По данным контрольного обследования полная клиническая регрессия выявлена у 2 (0,9 %) пациентов, частичный ответ – у 57 (25,8 %), стабилизация – у 162 (73,3 %). Адьювантная химиотерапия проведена 132 (59,7 %) пациентам (в том числе схема FLOT – 75 %). Преобладающим методом хирургического лечения была гастрэктомия (59,3 %). Послеоперационные осложнения возникли у 47 (21,3 %) больных, в том числе $\geq$ III степени по Clavien–Dindo – у 24 (10,9 %); 30-дневная послеоперационная летальность составила 1,4 %. **Заключение.** В рамках клинического исследования собрана крупнейшая выборка российской популяции больных раком желудка, у которых после проведения неоадьювантной терапии зарегистрирован полный патоморфологический ответ опухоли, – 221 пациент. В представленной когорте преобладают признаки, ассоциирующиеся с агрессивным течением рака желудка: диффузный и смешанный типы по классификации Laugen; низкодифференцированная аденокарцинома, включая перстневидно-клеточный рак; клинические категории cT3–4 и N+. У пациентов с pCR завершенность неоадьювантной терапии составила 96,6 %, наиболее часто применялась химиотерапия по схеме FLOT. Стандартное КТ-исследование в рутинной практике не позволяет достоверно диагностировать pCR, актуальна задача поиска и валидации новых стандартизованных биомаркеров для объективной оценки ответа опухоли на неоадьювантную терапию.

Ключевые слова: рак желудка, рак пищеводно-желудочного перехода, неоадьювантная терапия, периоперационная терапия, схема FLOT, полный патоморфологический ответ опухоли, непосредственные результаты лечения.

MULTICENTER COHORT RETROSPECTIVE CLINICAL STUDY ASSESSING THE IMPACT OF COMPLETE PATHOLOGICAL TUMOR RESPONSE ON SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCER: DEMOGRAPHIC AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS, TREATMENT OPTIONS AND IMMEDIATE RESULTS (REPORT 2)

V.Yu. Skoropad¹, E.I. Smolenov¹, V.N. Grinevich^{1,2}, S.M. Volobuev¹,
S.V. Gamayunov³, N.M. Kiselev³, V.N. Zaikovskiy³, D.V. Erygin⁴,
V.K. Lyadov^{4,5,6}, I.A. Sklyar⁴, I.V. Kolobaev², V.M. Khomyakov², M.Yu. Valkov^{7,8},
P.A. Kurchatov^{7,8}, A.M. Karachun⁹, P.A. Sapronov⁹, S.G. Afanasyev¹⁰,
A.V. Avgustinovich¹⁰, O.V. Cheremisina¹⁰, I.G. Gataullin¹¹, S.V. Osminin¹²,
M.N. Lando¹³, T.A. Agababyan¹, S.A. Ivanov^{1,14}, A.D. Kaprin^{2,14,15}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology

4, Koroleva St., Obninsk, 249031, Russia

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology

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

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

190, Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia

⁴Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital

bldg. 7, 18A, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

⁵Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia

⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

bldg. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁷Arkhangelsk Clinical Oncology Center

bldg. 1, 145, Obvodny Kanal Ave., Arkhangelsk, 163045, Russia

⁸Northern State Medical University

51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

⁹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

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

¹⁰Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

¹¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

¹²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

¹³Lipetsk Regional Oncology Dispensary

1E, Admiral Makarov St., Lipetsk, 398005, Russia

¹⁴RUDN University

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

¹⁵National Medical Research Center of Radiology

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Background. Gastric cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality globally and ranks second in Russia. Pathological complete response (pCR, ypT0N0M0) is a significant surrogate marker for the efficacy of neoadjuvant therapy and disease prognosis. Despite accumulating data, the demographic and clinical-morphological characteristics of this patient category, as well as the dependence of pCR on the neoadjuvant therapy regimen, remain insufficiently studied. **Aim:** to characterize the demographic and

clinical-morphological characteristics, methods and tolerability of perioperative therapy, and features of surgical treatment in a multicenter retrospective cohort of patients with locally advanced gastric and esophagogastric junction cancer, who achieved pCR after neoadjuvant therapy. **Material and Methods.** Data from 221 patients with histologically confirmed gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma (cT2–4N0–3M0) who achieved pCR (ypT0N0M0) confirmed by pathomorphological examination of the resected specimen were retrospectively analyzed. **Results.** The median age was 65 years (range 24–89). Men (52.5 %) and patients with clinical stage III (48.0 %) and IIB (30.8 %) predominated. Poorly differentiated adenocarcinoma was detected in 124 (56.1 %) patients, and signet ring cell carcinoma in 35 (15.8 %). Lymph node metastasis (cN+) at the time of diagnosis was found in 124 (56.1 %) patients. The completion rate of neoadjuvant chemotherapy was 96.6 %. Grade ≥ 3 adverse events were registered in 17 (8.3 %) patients receiving chemotherapy and in 3 (17.6 %) receiving chemoradiotherapy. According to follow-up examination, a complete clinical response was detected in 2 (0.9 %) patients, a partial response in 57 (25.8 %), and disease stabilization in 162 (73.3 %). Adjuvant chemotherapy was administered to 132 (59.7 %) patients (including the FLOT regimen in 75.0 %). The predominant method of surgical treatment was gastrectomy (59.3 %). Postoperative complications occurred in 47 (21.3 %) patients, including Clavien-Dindo grade $\geq III$ in 24 (10.9 %); the 30-day postoperative mortality rate was 1.4 %. **Conclusion.** Within the clinical study, the largest sample of the Russian population of gastric cancer patients with a registered pathological complete response after neoadjuvant therapy was collected – 221 patients. This cohort is dominated by features associated with aggressive gastric cancer: diffuse and mixed Lauren types; poorly differentiated adenocarcinoma, including signet ring cell carcinoma; clinical categories cT3–4 and cN+. In patients with pCR, the completion rate of neoadjuvant therapy was 96.6 %, with the FLOT regimen being the most frequently used. Routine CT scanning does not reliably diagnose pCR; thus, searching for and validating new standardized biomarkers for the objective assessment of tumor response to neoadjuvant therapy is highly relevant.

Key words: gastric cancer, esophagogastric junction cancer, neoadjuvant therapy, perioperative therapy, FLOT regimen, pathological complete response, immediate treatment results.

Введение

Рак желудка (РЖ) входит в число 5 ведущих онкологических заболеваний по показателям заболеваемости и смертности как в мире, так и в России [1, 2]. Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка (МРРЖ) является периоперационная химиотерапия, и в ряде случаев после неoadъювантного компонента лечения и последующего хирургического вмешательства выявляется полный патоморфологический ответ опухоли, то есть отсутствие жизнеспособных раковых клеток в удаленном препарате (ypT0N0M0, pCR). Данный феномен привлекает особое внимание исследователей, в связи с имеющимися данными о высоких показателях выживаемости этой категории больных. Однако ввиду небольшого количества наблюдений, применения различных видов неoadъювантной терапии и неоднозначной трактовки понятия «полный патоморфологический ответ» окончательные выводы относительно этой категории больных не сделаны.

Количество работ, располагающих достаточно репрезентативным материалом и анализирующих клинко-морфологические характеристики больных, предиктивные факторы, прогноз заболевания, весьма ограничено, а в отношении российской популяции до последнего времени вовсе отсутствовали. Наиболее крупные по количеству наблюдений публикации отражают опыт китайских авторов [3–6], а также данные национальной базы онкологических заболеваний США [7]. Следует подчеркнуть, что существенные различия, связанные с этническими факторами, характеристиками опухоли, применением специфичных для азиат-

ских стран химио-, иммунопрепаратов и методик лечения, не позволяют напрямую транслировать полученные результаты в отношении не-азиатской популяции пациентов. В отечественной литературе подобные работы до последнего времени отсутствовали.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба длительное время последовательно занимается различными вопросами комбинированного лечения РЖ, полученные данные относительно пациентов с полным патоморфологическим ответом опухоли после неoadъювантной терапии представлены в недавней публикации [8]. Для увеличения количества наблюдений, повышения репрезентативности выборки и достоверности выводов, а также в целях объединения научного потенциала онкологических центров России и развития кооперации в проведении совместных клинических исследований в сентябре 2025 г. инициировано многоцентровое ретроспективное когортное клиническое исследование, далее – «клиническое исследование», КИ [9].

Цель исследования – анализ клинко-демографических характеристик пациентов, характеристик опухолевого процесса, вариантов и режимов проведения неoadъювантной и адъювантной терапии, особенностей хирургического вмешательства; а также непосредственных результатов лечения (токсические реакции в процессе проведения периоперационной терапии, послеоперационные осложнения и летальность).

Материал и методы

Протокол КИ (актуальность, цель и задачи исследования, критерии включения/невключения/

исключения, методологические аспекты, методы статистического анализа) был подробно описан и обсужден ранее [9]. Кратко: в КИ включались пациенты с местнораспространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода (аденокарцинома), которым были проведены неоадьювантная терапия и радикальное хирургическое вмешательство и у которых был выявлен полный патоморфологический ответ опухоли.

Исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, международными и российскими правилами проведения научных исследований в области медицины и законодательством Российской Федерации. В КИ приняли участие 10 онкологических учреждений РФ, включая 5 федеральных научных центров и 5 учреждений практического здравоохранения.

На основании заполненных участниками КИ индивидуальных регистрационных карт сформирована база данных с использованием программы Microsoft Excel 2010. Статистический анализ проведен с помощью программы SPSS, версия 23.0. Количественные показатели представлены в виде медианы и диапазона (мин–макс). Категориальные переменные – в виде абсолютных и относительных частот (n, %).

Результаты

По результатам прижизненного патоморфологического исследования удаленного препарата был выявлен 221 пациент, соответствовавший критериям: «полный патоморфологический ответ опухоли» = $ypT0N0M0 = pCR$ (далее – pCR). Демографические и клинико-морфологические характеристики когорты представлены в табл. 1.

В группе было несколько больше мужчин; медиана возраста составила 65 лет, каждый десятый больной был старше 75 лет. У абсолютного большинства пациентов статус ECOG был расценен как «0» и «1». У 1/3 больных опухоль локализовалась в нижней трети желудка, несколько реже имело место поражение верхней и средней третей. Преобладали опухоли низкой степени дифференцировки; диффузного типа по Lauren; с распространенностью $cT3-4a$, $cN1-3$, Ib и III стадии. Случаев $cT1$ не было; все случаи I стадии были представлены опухолями $cT2N0M0$. Такое распределение полностью соответствовало основным критериям включения в исследование, а также клиническим рекомендациям МЗ РФ и АОР по применению неоадьювантной/периоперационной терапии. У ряда больных, по инициативе исследователей, были определены молекулярно-биологические характеристики опухоли: HER-2 ($n=54$, 24,4 %), PD-L1 ($n=31$, 14,0 %), MSS/MSI ($n=33$, 14,9 %) (табл. 2).

Характеристика методов обследования

У всех пациентов до начала лечения выполнена ЭГДС с биопсией и получена морфологическая

верификация РЖ. Основным методом оценки распространенности опухоли была СКТ двух или трех зон (грудная и брюшная полости $\pm$ малый таз) – 197 (89,1 %) наблюдений. КТ позволяет оценить качественную динамику опухолевого поражения в процессе лечения. При сравнительном анализе исследований метод объективно фиксирует исчезновение экзофитного и экзогастрального компонентов опухоли, трансформацию ее внутренней структуры, формирование четкой границы между опухолью желудка и прилежащими органами, сокращение количества и размеров регионарных лимфоузлов, что свидетельствует об эффективности терапии (рис. 1).

Достаточно редко применялась рентгенография верхних отделов ЖКТ ($n=25$, 11,3 %); только в единичных случаях – эндосонография ($n=3$, 1,4 %) и ПЭТ/КТ ($n=1$, 0,5 %). Диагностическая лапароскопия до начала неоадьювантной терапии выполнена у 182 (82,4 %) больных. Также в 5 (2,3 %) случаях лапароскопия выполнялась непосредственно перед хирургическим вмешательством с конверсией в радикальную операцию.

Методики и непосредственные результаты неоадьювантной терапии

Абсолютно преобладающим видом неоадьювантной терапии была полихимиотерапия, а именно схема FLOT (табл. 3). В рамках различных клинических исследований неоадьювантная химиотерапия у ряда больных сочеталась с таргетной и иммунотерапией, внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением, также применялся интегрированный внутриартериальный компонент.

Частота нежелательных явлений 3 и более степени составила 8,3 %; преобладали гематологическая (5,9 %) и гастроинтестинальная (1,5 %) токсичность. Запланированное количество циклов проведено у абсолютного большинства (96,6 %) больных. Неоадьювантная химиолучевая терапия, в том числе в сочетании с индукционной химиотерапией, в рамках клинических исследований II фазы проведена у 17 больных, она сопровождалась достаточно низким количеством тяжелых токсических реакций и высоким показателем завершенности (88,2 %).

Непосредственная эффективность неоадьювантной терапии оценивалась по степени клинической регрессии опухоли (как первичной опухоли, так и регионарных лимфатических узлов), по данным СКТ и ФГДС. Ответ опухоли был расценен как «стабилизация» в большинстве случаев ($n=162$, 73,3 %); «частичный ответ» – в 57 (25,8 %); только в 2 (0,9 %) случаях опухоль не определялась, и был зафиксирован полный ответ. Интервал времени от окончания неоадьювантной терапии до выполнения операции варьировал от 12 до 177 дней, медиана составила 41 день.

Таблица 1/Table 1

Демографические и клинико-морфологические характеристики когорты пациентов с раком желудка (n=221)

Demographic and clinical-morphological characteristics of the cohort of gastric cancer patients (n=221)

Переменная/Variable	Категория/Category	Кол-во больных/ Number of patients
Пол/Gender	Мужчины/Male	116 (52,5 %)
	Женщины/Female	105 (47,5 %)
Возраст, годы/ Age, years	Медиана (диапазон)/Median (range)	65 (24–89)
	≤45 лет/years	13 (5,9 %)
	≥75 лет/years	24 (10,9 %)
ECOG	0	119 (53,8 %)
	1	99 (44,8 %)
	2	3 (1,4 %)
Степень дифференцировки/ Tumor grade (G)	G1	42 (19,0 %)
	G2	55 (24,9 %)
	G3	124 (56,1 %)
	в т.ч. перстневидно-клеточный рак/incl. signet ring cell carcinoma	35 (15,8 %)
Тип по классификации Lauren/ Lauren classification	Кишечный/Intestinal	94 (42,5 %)
	Диффузный/Diffuse	117 (53,0 %)
	Смешанный/Mixed	10 (4,5 %)
Локализация/ Localization	Нижняя треть/Lower third	79 (35,7 %)
	Средняя треть/Middle third	48 (21,7 %)
	Верхняя треть/Upper third	60 (27,0 %)
	Субтотальное поражение/Subtotal involvement	31 (14,0 %)
	Тотальное поражение/Total involvement	3 (1,4 %)
Категория cT/ Category cT	С распространением на пищевод/With esophageal extension	19 (8,6 %)
	T2	43 (19,5 %)
	T3	134 (60,6 %)
	T4a	42 (19,0 %)
	T4b	2 (0,9 %)
Категория cN/ Category cN	N0	97 (43,9 %)
	N1	89 (40,3 %)
	N2	24 (10,9 %)
	N3	11 (4,9 %)
Клиническая стадия (TNM 8 изд.)/ Clinical stage (TNM 8th ed.)	I	27 (12,2 %)
	IIA	18 (8,1 %)
	IIIB	68 (30,8 %)
	III	106 (48,0 %)
	IVA	2 (0,9 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

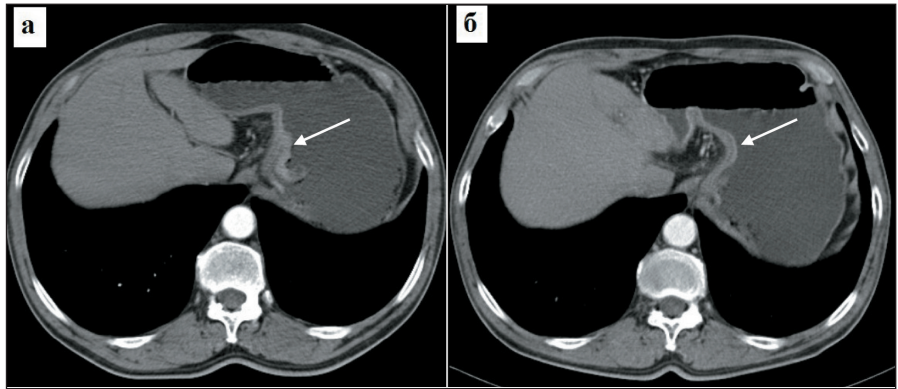


Рис. 1. КТ органов брюшной полости до и после неoadъювантной химиотерапии: а – рак кардиального отдела желудка; б – уменьшение линейных размеров опухоли, исчезновение неоднородности структуры опухоли и появление слоистого строения стенки желудка (лечебный патоморфоз 1а степени). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Abdominal CT before and after neoadjuvant chemotherapy: а – cancer of the cardiac region of the stomach; б – reduction in linear tumor dimensions, disappearance of tumor structure heterogeneity, and the appearance of a layered structure of the stomach wall (therapeutic pathomorphosis grade 1a). Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Статус биомаркеров в когорте пациентов с раком желудка и полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной терапии

Biomarker status in a cohort of patients with gastric cancer and complete pathological response after neoadjuvant therapy

Биомаркер/Biomarker	Категория/Category	Кол-во больных/ Number of patients
HER-2	Положительный (ИГХ 3+ или 2+/FISH+)/Positive (IHC 3+ or 2+/FISH+)	9 (16,7 %)
	Отрицательный/Negative	45 (83,3 %)
	Всего определен/Total tested	54 (100,0 %)
PD-L1	CPS ≥ 1 %	13 (41,9 %)
	CPS < 1 %	18 (58,1 %)
	Всего определен/Total tested	31 (100,0 %)
MSS/MSI	MSI	3 (9,1 %)
	MSS	30 (90,9 %)
	Всего определен/Total tested	33 (100,0 %)

Примечания: HER-2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа; ИГХ – иммуногистохимия; FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ* (метод подтверждения амплификации гена HER2 при ИГХ 2+); PD-L1 – лиганд запрограммированной гибели клеток 1-го типа; CPS – комбинированный положительный показатель (отношение PD-L1-позитивных клеток к общему числу жизнеспособных опухолевых клеток, $\times 100$); MSI – микросателлитная нестабильность; MSS – микросателлитно стабильный статус; таблица составлена авторами.

Notes: HER-2 – human epidermal growth factor receptor 2; IHC – immunohistochemistry; FISH – fluorescence *in situ* hybridization (method to confirm HER2 gene amplification in IHC 2+ cases); PD-L1 – programmed death-ligand 1; CPS – combined positive score (ratio of PD-L1-positive cells to the total number of viable tumor cells, $\times 100$); MSI – high microsatellite instability; MSS – microsatellite stable status; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Методики неoadъювантной терапии, частота нежелательных явлений и завершенность лечения у пациентов с полным патоморфологическим ответом опухоли после неoadъювантной терапии

Neoadjuvant therapy regimens, frequency of adverse events and treatment completion in patients with pathological complete response after neoadjuvant therapy

Параметр/Parameter	Кол-во больных/ Number of patients
Неoadъювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy	204 (92,3 %)
FLOT	152 (74,5 %)
в т.ч. + PIPAC/incl. + PIPAC	12 (5,9 %)
+ интегрированный внутриаартериальный компонент/+ integrated intra-arterial component	2 (1,0 %)
+ таргетная, иммунотерапия/ + targeted therapy, immunotherapy	8 (3,9 %)
FOLFOX	36 (17,6 %)
XELOX	13 (6,4 %)
FOLFIRINOX	3 (1,5 %)
Нежелательные явления ≥ 3 ст./Adverse events $\geq$ grade 3	17 (8,3 %)
Завершенность неoadъювантной химиотерапии/Completion of neoadjuvant chemotherapy	197 (96,6 %)
Неoadъювантная химиолучевая терапия/Neoadjuvant chemoradiotherapy	17 (7,7 %)
в т.ч. с индукционной ПХТ FLOT/FOLFOX 2–3 цикла/ incl. with induction PCT FLOT/FOLFOX 2–3 cycles	9 (4,1 %)
Нежелательные явления ≥ 3 ст./Adverse events $\geq$ grade 3	3 (17,6 %)
Завершенность неoadъювантной химиолучевой терапии/ Completion of neoadjuvant chemoradiotherapy	15 (88,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Характеристики и непосредственные результаты хирургического лечения

Наиболее часто применяли лапаротомный доступ – у 175 (79,2 %) больных; лапароскопический – у 45 (20,3 %); в 1 (0,5 %) случае использован роботический доступ. Преобладающим объемом хирургического вмешательства была гастрэктомия

($n=131$, 59,3 %), реже применялись дистальная ($n=73$, 33,0 %) и проксимальная субтотальная резекция желудка ($n=17$, 7,7 %).

Комбинированные операции с удалением/резекцией окружающих органов были у 54 (24,4 %) больных, из которых наиболее часто выполнялась холецистэктомия (41 больной). Необходимо отме-

Таблица 4/Table 4

Причины отказа от проведения адъювантной терапии у пациентов с полным патоморфологическим ответом (pCR) после неoadъювантной терапии

Reasons for not administering adjuvant therapy in patients with pathological complete response (pCR) after neoadjuvant therapy

Параметр/Parameter	Кол-во больных/ Number of patients
Адъювантная химиотерапия не проведена/Adjuvant chemotherapy not administered	89 (40,3 %)
Причина не указана (не известна)/Reason not specified (unknown)	42 (47,2 %)
Причина указана (известна)/Reason specified (known)	47 (52,8 %)
Причины отказа в проведении АТ (по отношению к 47 случаям, где она известна)/ Reasons for refusal of AT (relative to the 47 cases where it is known)	
АТ не была предусмотрена протоколом локального клинического исследования, в котором участвовал пациент/AT was not provided for by the protocol of the local clinical trial in which the patient participated	16 (34,0 %)
Позиция клиники – «пациенту с pCR адъювантная терапия не показана»/ Institutional position – «adjuvant therapy is not indicated for a patient with pCR»	14 (29,8 %)
Отказ пациента/лечащего врача в связи с послеоперационными осложнениями, выраженной токсичностью в процессе неoadъювантной терапии, др./Refusal by patient/attending physician due to postoperative complications, severe toxicity during neoadjuvant therapy, etc.	14 (29,8 %)
Послеоперационная смерть/Postoperative death	3 (6,4 %)

Примечания: АТ – адъювантная терапия; таблица составлена авторами.

Notes: AT – adjuvant therapy; created by the authors.

тить, что в одном из участвующих в КИ учреждений, согласно локальным стандартам, холецистэктомия являлась обязательным этапом операции с целью обеспечения адекватной лимфодиссекции. При исключении этих пациентов частота комбинированных вмешательств составляет 9 % (16 из 178), в том числе холецистэктомий – 3 (1,7 %), что в большей степени отражает результаты объединенной выборки.

Длительность хирургических вмешательств составила 110–440 мин, медиана – 210 мин; интраоперационная кровопотеря – 10–900 (медиана – 100) мл. Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 47 (21,3 %) больных, в том числе: I степени тяжести – у 15 (6,8 %), II степени – у 9 (4,0 %), IIIa степени – у 5 (2,3 %), IIIb степени – у 16 (7,2 %), V степени тяжести – у 3 (1,4 %).

Показатель послеоперационной летальности составил 1,4 %; причинами были: недостаточность швов пищеводно-кишечного анастомоза (n=2) и культы двенадцатиперстной кишки (n=1). Повторные операции по поводу послеоперационных осложнений выполнены 18 (8,1 %) больным. Длительность пребывания больного в ОРИТ варьировала от 1 до 28 дней, медиана – 1 день; длительность пребывания в стационаре – 5–179 (медиана – 12) дней. Количество удаленных и исследованных лимфатических узлов колебалось от 3 до 94, медиана – 20.

Методики и непосредственные результаты адъювантной терапии

Адъювантная терапия проведена 132 (59,7 %) больным; основные причины отказа от ее проведения представлены в табл. 4. Интервал времени от

операции до начала адъювантной терапии варьировал от 8 до 92 дней, медиана составила 36 дней. У большинства больных в качестве адъювантной химиотерапии применена схема FLOT (75,0 %); также применяли схемы FOLFOX (17,4 %), XELOX (6,8 %); в 1 (0,8 %) случае назначена монотерапия трастузумабом.

Нежелательные явления III и более степени в процессе проведения адъювантной химиотерапии зарегистрированы у 20 (15,2 %) больных; преобладали гематологическая (7,6 %) и гастроинтестинальная (4,5 %) токсичность. В запланированном объеме адъювантная химиотерапия завершена у 104 больных, что составило 78,8 % по отношению к начавшим ее пациентам и 47,1 % – по отношению ко всем пациентам, включенным в исследование.

Обсуждение

В рамках КИ ведущими российскими онкологическими центрами собрана наиболее крупная выборка отечественной популяции больных РЖ, у которых после неoadъювантной терапии был зарегистрирован полный патоморфологический ответ опухоли, – 221 пациент. Ввиду относительной малочисленности в отечественной литературе данная категория больных, как правило, представлена отдельными клиническими наблюдениями или небольшими сериями; имеется одна оригинальная публикация, отражающая опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба [8]. Среди зарубежных исследователей наибольшим количеством наблюдений располагают авторы из Китая [3–6, 10] и США [7].

Полученные в настоящем КИ данные опровергают привычное представление о пациентах с pCR как о подгруппе «изначально прогностически бо-

лее благоприятных» опухолей. В представленной когорте преобладают признаки, ассоциирующиеся с агрессивным течением рака желудка: диффузный и смешанный типы по классификации Lauren; низкодифференцированная аденокарцинома, включая перстневидно-клеточный рак; клинические категории cT3-4 и cN+. Полученные результаты позволяют предположить, что, вопреки традиционным представлениям, низкая степень дифференцировки опухоли не только не является фактором, препятствующим достижению полного ответа на неоадьювантную терапию, но и может быть ассоциирована с более высокой вероятностью его развития. В целом, клинико-морфологические характеристики хорошо соотносятся с данными других авторов, за исключением степени дифференцировки опухоли. Так, по данным ряда китайских авторов, среди больных с pCR преобладала высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома (80,6 %) [5], а частота перстневидно-клеточного рака была существенно ниже – 1,4–5,4 % [4, 6, 10]. Последнее имеет важное значение, поскольку, по данным Y. Chen et al., степень дифференцировки была единственным значимым предиктором pCR до начала лечения: его частота составила 42,9 % при высокодифференцированных опухолях, 28,1 % – при умеренно дифференцированных, 2,9 % – при низкодифференцированных и 0 % – при перстневидно-клеточном и муцинозном раке [5]. По данным H. Cui et al., достоверным независимым предиктором pCR, по данным многофакторного анализа, было отличное от перстневидно-клеточного рака морфологическое строение опухоли [10].

Таким образом, нами, как и рядом других авторов, было показано, что достижение полных патоморфологических ответов возможно и в случаях наличия, а также сочетания прогностически неблагоприятных характеристик опухоли, что согласуется с растущим пониманием молекулярной гетерогенности рака желудка и недостаточности классических клинических и гистологических классификаций в качестве предикторов чувствительности опухоли к химиотерапии, иммунотерапии и радиотерапии.

Следует отметить и достаточно высокие возрастные показатели в российской когорте пациентов с pCR: медиана возраста составила 65 лет (24–89 лет), в том числе лиц пожилого возраста (≥ 75 лет) было 10,9 %. Объяснение, вероятно, связано с включением данных реальной клинической практики, где возрастные ограничения менее жесткие, чем в проспективных рандомизированных исследованиях. Несмотря на более высокую продолжительность жизни в Китае, в ряде исследований средний возраст больных с pCR был ниже и составлял 59–61 год [3, 5].

Среди пациентов с определенными биомаркерами, HER-2-положительный статус имел место у 9 (16,7 %); PD-L1 CPS ≥ 1 % – у 13 (41,9 %); MSI – у

3 (9,1 %). Малый размер подгрупп не позволяет делать выводы о связи молекулярного статуса с вероятностью pCR; этот вопрос требует дополнительных проспективных исследований. Тем не менее полученные цифры в целом соответствуют соотношению в общей популяции больных раком желудка, за исключением PD-L1, экспрессия которого оказалась несколько ниже [11].

Что касается методов постановки диагноза и стадирования, то у 100 % пациентов была выполнена ЭГДС с биопсией и у 89,1 % – СКТ двух или трех зон (грудная и брюшная полости $\pm$ малый таз), что соответствует данным зарубежных авторов [5, 10]. Крайне редко (1,4 %) выполнялась эндосонография, что ставит под сомнение точность дифференциальной диагностики категории cT в случае опухолей, не прораставших стенку желудка (cT2/cT3). Также следует отметить, что диагностическая лапароскопия до начала неоадьювантной терапии не была выполнена у 17,6 % больных.

Преобладающим видом неоадьювантной терапии была полихимиотерапия, наиболее часто применяли схему FLOT (74,5 %). Существенно реже использовали схемы FOLFOX, XELOX, FOLFIRINOX. Такое распределение отражает современные клинические рекомендации и в целом соответствует данным зарубежных авторов. Так, по данным J. Hwang et al., представивших выборку из национальной онкологической базы данных США, после 2018 г. наиболее часто применялась схема FLOT, и именно с этим авторы связывают повышение эффективности неоадьювантной терапии и рост числа случаев pCR [7]. В то же время в китайских исследованиях преобладали схемы химиотерапии с включением препарата S-1 (DS, SOX, DOS и др.) [3–6, 10], который не применяется в западных странах, что затрудняет прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Применение неоадьювантной химиолучевой терапии (7,7 % пациентов), как и сочетание химиотерапии FLOT с другими видами противоопухолевых воздействий – внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением; интегрированным внутриаартериальным компонентом; таргетной и иммунотерапией (10,8 % пациентов), – проводилось в рамках клинических исследований 1–2 фаз в двух федеральных научных центрах (Обнинск, Томск). Включение этих групп связано с особенностями выборки центров-участников, поэтому данные методы лечения и полученные результаты в настоящее время не могут быть транслированы на результаты лечения общей популяции больных раком желудка в России. Тем не менее в зарубежной литературе имеются данные об увеличении частоты pCR при применении в неоадьювантном периоде лучевой терапии, иммунотерапии и внутриаартериальной химиотерапии [3, 6, 7].

Следует также отметить очень высокий показатель завершенности неоадьювантной терапии

(96,6 %), чему способствовала весьма низкая частота развития серьезных нежелательных явлений (III и более степени – 8,3 %); что, несомненно, явилось одним из факторов достижения pCR.

Одним из важных и клинически значимых наблюдений данного КИ явилась неэффективность стандартного КТ-исследования в диагностике pCR. Данные, полученные при контрольном КТ-исследовании после неоадьювантной терапии, трактовались как «стабилизация процесса» у 73,3 % пациентов и как «частичный ответ» – у 25,8 %; полный клинический ответ был описан только у 2 (0,9 %) пациентов. Вместе с тем, следует отметить, что в работе Н. Cui et al. полный ответ по данным СКТ, согласно критериям RECIST 1.1, был зарегистрирован у 27 из 74 (36,5 %) больных с pCR [10]. Такое расхождение в данных, прежде всего, связано с тем, что точное и воспроизводимое измерение опухоли желудка на КТ часто представляет собой сложную задачу, что препятствует применению критериев оценки ответа RECIST 1.1. Не менее значимым представляется тот факт, что фиброзные и воспалительные изменения после неоадьювантной терапии имитируют резидуальную опухоль, утолщение стенки желудка длительное время сохраняется даже после регрессии опухоли, что ограничивает точность объективной оценки ответа опухоли на проводимое лечение.

Поиск инструментов, способных достоверно предсказать pCR до операции, остается важной задачей лучевой диагностики. МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями (DWI) теоретически превосходит СКТ в разграничении остаточной опухоли и посттерапевтического фиброза за счет высокой контрастности мягких тканей: увеличение измеряемого коэффициента диффузии (ADC) после неоадьювантной терапии коррелирует с более высокой степенью патоморфоза в нескольких пилотных исследованиях, однако проспективных данных с достаточной статистической мощностью пока нет. Радиомические модели, построенные на основе рутинных КТ-сканов с использованием методов машинного обучения, демонстрируют AUC 0,75–0,82 в прогнозировании патоморфологического ответа [5, 10], но требуют валидации. Учитывая вышеизложенное, нами инициировано исследование, направленное как на унификацию и обеспечение воспроизводимости критериев оценки ответа опухоли на основе стандартных КТ-биомаркеров, так и на поиск новых биомаркеров для определения объективного ответа. Перспективным направлением является жидкостная биопсия (циркулирующая опухолевая ДНК, ctDNA): клиренс ctDNA после завершения неоадьювантной химиотерапии может служить суррогатным маркером полной эрадикации опухоли, что показано в ряде проспективных исследований [10]. Однако до внедрения этих технологий в рутинную практику единственным надежным способом подтверждения pCR остается

патоморфологическое исследование операционного препарата.

Традиционно наиболее часто применялся лапаротомный доступ (79,2 % больных), однако применение неоадьювантной терапии не противоречит успешному и безопасному применению лапароскопических вмешательств. Как и у наших зарубежных коллег [3, 10], преобладающим объемом хирургического вмешательства была гастрэктомия (59,3 % больных). Частота послеоперационных осложнений (21,3 %) и показатель послеоперационной летальности (1,4 %) были достаточно низкими и не различались в зависимости от вида доступа.

Адьювантная терапия была проведена 59,7 % больных и в запланированном объеме была завершена менее чем у половины включенных в исследование больных (47,1 %). Причинами отказа от ее проведения наиболее часто были: участие пациентов в локальных КИ, позиция клиники и осложненное течение послеоперационного периода. По данным С. Sun et al. [3], проведение адьювантной терапии было рекомендовано всем больным, однако она была осуществлена только в 70 % случаев; а по данным J. Hwang [7], в значительно меньшем числе случаев (33,3 %), причем по сравнению с больными не-pCR она применялась также статистически значимо реже (33,3 и 43,8 %).

Противоречие между нашими данными и результатами китайских исследователей [5, 10], где pCR ассоциировался с высокодифференцированными опухолями, может объясняться несколькими факторами. Во-первых, в Китае преобладают схемы на основе S-1 (DS, SOX, DOS), которые не применяются в России и западных странах, что может влиять на селекцию опухолей, чувствительных к терапии. Во-вторых, нельзя исключать этнические и средовые различия в молекулярных подтипах рака желудка. В-третьих, возможна разница в критериях оценки pCR между центрами. Для окончательного ответа необходим прямой сравнительный анализ биологических образцов пациентов из разных популяций.

Многими авторами предпринимаются попытки поиска предиктивных факторов достижения pCR с целью развития персонализированного подхода к проведению неоадьювантной терапии. По данным J. Hwang et al. [7], pCR имел место статистически значимо чаще в случае опухолей cT2 по сравнению с cT3 ($p=0,004$) и cT4 ($p=0,015$), а также cN1 по сравнению с cN0 ($p=0,004$). По данным Y. Chen et al. [5], единственным фактором, влияющим на частоту pCR, была степень дифференцировки опухоли: чем выше степень дифференцировки, тем чаще имел место pCR ($p<0,001$). В то же время авторы отметили невозможность предусмотреть достижение pCR до начала неоадьювантной терапии, считая это фундаментальным ограничением в клинической практике.

Предприняты также попытки разработки и валидации номограмм для прогнозирования патоморфологического ответа опухоли, в том числе pCR, после неоадьювантной терапии [10, 12, 13]. Н. Cui et al. [10] показали, что независимыми предикторами pCR ($p < 0,05$) были: полный клинический ответ опухоли по данным контрольной СКТ, меньший диаметр ложа опухоли, отсутствие перстневидно-клеточного строения опухоли, возраст ≥ 70 лет, уровень РЭА $< 4,26$ нг/мл. AUC (95 % ДИ), достоверность предсказания pCR была 0,862 (95 % ДИ: 0,807–0,916) в training set и 0,934 (95 % ДИ: 0,889–0,979) в validation set. Предсказанное значение хорошо совпадало с актуальным значением ПМП в training set и validation set (Hosmer–Lemeshov test: $\chi^2 = 9,093$; $p = 0,168$ и $\chi^2 = 2,853$; $p = 0,827$). Авторы заключили, что предложенная номограмма представляет высокую степень достоверности прогноза pCR у больных местнораспространенным раком желудка после неоадьювантной химиотерапии и позволяет вырабатывать персонализированную стратегию лечения.

В аналогичном исследовании Н. Yu et al. [13] независимыми значимыми предикторами выраженного патоморфологического ответа (1a и 1b степени по классификации К. Becker) были следующие параметры: диаметр ложа опухоли (до лечения), СЕА $< 1,765$ нг/мл, СА19-9 $< 18,390$ ед/мл, соотношение нейтрофилов к лейкоцитам $< 2,422$, индекс системного воспаления (тромбоциты $\times$ нейтрофилы/лимфоциты) $< 597,483$. AUC (95 % ДИ) предсказания выраженного ответа опухоли был 0,848 (95 % ДИ: 0,773–0,923). Предсказанное значение совпадало с актуальным значением ответа опухоли (Hosmer–Lemeshov test: $\chi^2 = 4,705$; $p = 0,789$).

Заключение

Представлена характеристика крупнейшей выборки российской популяции больных раком желудка, у которых после проведения неоадью-

вантной терапии был зарегистрирован полный патоморфологический ответ опухоли, – 221 пациент. В представленной когорте преобладают признаки, ассоциирующиеся с прогностически неблагоприятным течением рака желудка: диффузный и смешанный типы по классификации Lauren; низкодифференцированная аденокарцинома, включая перстневидно-клеточный рак; клинические категории cT3–4 и N+. Ограниченная точность существующих методов диагностики полного ответа рака желудка диктует необходимость поиска и валидации новых стандартизованных биомаркеров для объективной оценки ответа опухоли на неоадьювантную терапию. У пациентов с pCR завершенность неоадьювантной терапии составила 96,6 %, преобладала химиотерапия по схеме FLOT. Адьювантная химиотерапия по различным причинам не проводится более чем у 40 % больных.

Ограничения исследования

Основным ограничением является ретроспективный дизайн, а также тот факт, что в исследование включались только пациенты, достигшие pCR, что не позволяет рассчитать частоту полного ответа в общей популяции и оценить предикторы его развития – для этого необходим анализ с когортой пациентов, у которых pCR не был достигнут. Гетерогенность неоадьювантной терапии (разные режимы химиотерапии, включение пациентов в клинические исследования I–II фазы с дополнительными компонентами) ограничивает обобщаемость результатов. Молекулярные биомаркеры (HER-2, PD-L1, MSI) определены лишь у 14–24 % пациентов, что не позволяет сделать статистически значимых выводов об их связи с pCR. Кроме того, в 47,2 % случаев отказа от адьювантной терапии причина не указана, что создает риск систематической ошибки. Наконец, проведение исследования только в российских центрах ограничивает прямую экстраполяцию выводов на пациентов из других стран с иными этническими характеристиками и стандартами лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Danpanichkul P., Pang Y., Tothnarungroj P., Dejvajara D., Kim D., Saokhieo P., Suparan K., Muthiah M.D., Duangsonk K., Bernal D.O., Lui R.N., Wijarnpreecha K., Abou-Alfa G.K., Wallace M.B., Roberts L.R., Singal A.G., Yang J.D. Gastrointestinal cancer statistics in 2022 and projection to 2050: GLOBOCAN estimates across 185 countries. *Cancer*. 2026; 132(1): e70245. doi: 10.1002/cncr.70245.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2025. 275 с. [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2025. 275 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-309-1.
3. Sun C., Wang T., Zhang X., Zhao L., Niu P., Wang W., Luan X., Han X., Chen Y., Zhao D. Updated long-term survival outcomes for patients with locally advanced gastric cancer having pathological complete response after neoadjuvant therapy at China National Cancer Center, 2004–2023. *Front Oncol*. 2025; 15: 1539534. doi: 10.3389/fonc.2025.1539534.
4. Lin C., Ma J., Zhu C., Zhao X., Chen Y., Zang L., Liu F. Is Pathologic Complete Response a Good Predictor for the Long-Term, Clinical Outcome in Patients with Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy? A Retrospective, Multi-institution Study in China. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(9): 5534–42. doi: 10.1245/s10434-023-13728-5.
5. Chen Y., He J., Zheng J., Lin Y., Wang H., Lian L., Peng J. Impact of pathological complete response on survival in gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol*. 2025; 25(1): 11. doi: 10.1186/s12876-025-03594-8.
6. Guo F., Xiang X., Huang Y., Chen A., Ma L., Zhu X., Abdulla Z., Jiang W., Li J., Li G. Long-term survival outcome of locally advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2023; 28(9): 1158–65. doi: 10.1007/s10147-023-02369-z.
7. Hwang J., Sun J., Hunt A., Papai E., Zhang L., Hasler J.S., Porpiglia A.S., Villano A.M., Farma J.M., Greco S.H. Pathologic Response and Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer: A NCDB Analysis. *J Surg Oncol*. 2026. doi: 10.1002/jso.70251.
8. Скоропад В.Ю., Гриневич В.Н., Миронова Д.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д. Прогностическое значение полного морфологического ответа опухоли после неоадьювантной терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 87–96. [Skoropad V.Yu., Grinevich V.N., Mironova D.Yu., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Prognostic significance of the complete morphological response following neo-adjuvant therapy in locally advanced gastric cancer. *Problems in Oncology*. 2026; 71(2): 87–96. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2416. EDN: UFNBFQ.

9. Скоропад В.Ю., Смоленов Е.И., Гриневич В.Н., Волобуев С.М., Гамаюнов С.В., Ерыгин Д.В., Вальков М.Ю., Колобаев И.В., Афанасьев С.Г., Карачун А.М., Гатауллин И.Г., Ландо М.Н., Киселев Н.М., Осминин С.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Многоцентровое когортное ретроспективное клиническое исследование по оценке влияния полного патоморфологического ответа опухоли на показатели выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода (протокол исследования). Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(2): 105–15. [Skoropad V.Yu., Smolenov E.I., Grinevich V.N., Volobuev S.M., Gamayunov S.V., Erygin D.V., Valkov M.Yu., Kolobaev I.V., Afanasyev S.G., Karachun A.M., Gataullin I.G., Lando M.N., Kiselev N.M., Osminin S.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Multicenter cohort retrospective clinical study to assess the impact of complete pathomorphological tumor response on survival in patients with locally advanced gastric and esophagogastric junction cancer (trial protocol). Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(2): 105–15. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-105-115. EDN: VGNKEN.

10. Cui H., Li R., Song L., Yang Y., Yuan Z., Zhou X., Du J., Zhang C., Xu H., Chen L., Shi Y., Cui J., Wei B. Development and validation of nomogram for predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy for locally advanced gastric cancer: a

multicenter real-world study in China. Front Immunol. 2025; 16: 1603196. doi: 10.3389/fimmu.2025.1603196.

11. Augustin R.C., Jin Z., Yoon H.H. Top advances of the year: Gastroesophageal cancer. Cancer. 2026; 132(11): e70471. doi: 10.1002/cncr.70471.

12. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Стржанова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С. Неoadъювантная химиоиммунотерапия у пациентов с раком желудка с микросателлитной нестабильностью. Вопросы онкологии. 2023; 69(2): 275–84. [Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., Bugaev V.E., Stroganova A.M., Kuznetsova O.A., Zhong B., Imaraliev O.T., Stilidi I.S. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. Problems in Oncology. 2023; 69(2): 275–84. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284. EDN: NHSYNI.

13. Yu H., Pu Y., Wang L., Li X. Development and analysis of a nomogram for predicting pathological response to neoadjuvant immunotherapy in locally advanced gastric cancer. Front Oncol. 2026; 16: 1737833. doi: 10.3389/fonc.2026.1737833.

Поступила/Received 26.05.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2026

Принята к публикации/Accepted 22.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом торакоабдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Смоленов Евгений Игоревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6376-2673. ORCID: 0000-0003-3782-7338.

Гриневич Вячеслав Николаевич, кандидат медицинских наук, Президент Российского общества онкопатологов, заведующий отделом онкопатологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); заведующий отделением онкопатологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6257-7305. ORCID: 0000-0003-1908-2256.

Волобуев Станислав Михайлович, ординатор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3215-2090. ORCID: 0009-0002-8030-2123.

Гамаюнов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Нижегородской области, директор, ГАУЗ НО «НИИКО Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9828-9522. Researcher ID (WOS): E-4857-2014. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Киселев Николай Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ НО «НИИКО Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 6113-0956. ORCID: 0000-0002-9202-1321.

Зайковский Вячеслав Никитович, врач 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ НО «НИИКО Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). Researcher ID (WOS): PMR-4020-2026. ORCID: 0009-0006-4584-791X.

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 1, Онкологический центр № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3155-6227. Author ID (Scopus): 23472296700. ORCID: 0000-0002-7278-8525.

Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением № 4, Онкологический центр № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ (г. Москва, Россия), заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Новокузнецк, Россия); профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5385-7889. Author ID (Scopus): 57218552793. ORCID: 0000-0002-7281-3591.

Скляр Илья Алексеевич, онколог онкологического отделения №2, Онкологический центр № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9893-7585.

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным отделением, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1382-5529. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Хомяков Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4081-7701. ORCID: 0009-0009-1106-6674.

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; радиотерапевт,

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 8608-8239. Author ID (Scopus): 6506508968. Researcher ID (WOS): L-4441-2018. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

Курчатова Анна Андреевна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий операционным блоком, врач-онколог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 8746-2718. Researcher ID (WOS): POV-3318-2026. Author ID (Scopus): 60169947500. ORCID: 0009-0001-0598-2387.

Карачун Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6088-9313. Author ID (Scopus): 6505903635. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. ORCID: 0000-0001-6641-7229.

Сапронов Павел Александрович, онколог хирургического отделения абдоминальной онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7010-0416. ORCID: 0009-0004-5122-8192.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Author ID (Scopus): 7005336732. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Августиневич Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, доктор медицинских наук, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Казань, Россия). SPIN-код: 3049-2957. Author ID (Scopus): 57021639200. Researcher ID (WOS): B-1445-2019. ORCID: 0000-0001-5115-6388.

Осминин Сергей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, Университетская клиническая больница № 1; профессор кафедры факультетской хирургии № 1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9950-6575.

Ландо Михаил Наумович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 6, ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер» (г. Липецк, Россия). ORCID: 0000-0002-7625-7801.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393. Researcher ID (WOS): F-2790-2014. ORCID: 0000-0002-9971-3451.

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

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скоропад Виталий Юрьевич: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание статьи, анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Смоленов Евгений Игоревич: сбор материала, внесение ценного интеллектуального содержания.

Гриневич Вячеслав Николаевич: сбор и анализ данных.

Волобуев Станислав Михайлович: сбор материала, внесение ценного интеллектуального содержания.

Гамаюнов Сергей Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Киселев Николай Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зайковский Вячеслав Никитович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ерыгин Дмитрий Валерьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лядов Владимир Константинович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Скляр Илья Алексеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Колобаев Илья Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хомяков Владимир Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вальков Михаил Юрьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Курчатов Петр Андреевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Карачун Алексей Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Сапронов Павел Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Афанасьев Сергей Геннадьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Августинович Александра Владимировна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Черемисина Ольга Владимировна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Гатауллин Ильгиз Габдуллович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Осминин Сергей Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ландо Михаил Наумович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Агабабян Татев Артаковна: анализ данных.
Иванов Сергей Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
 Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторы Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) и Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальными этическими комитетами всех участвующих учреждений, в том числе независимым этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10), протокол № 997 от 06.08.25.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Head of the Department of Thoraco-Abdominal Oncology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Evgeny I. Smolenov, MD, PhD, Senior Researcher, Division of Thoracic Oncology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3782-7338.

Vyacheslav N. Grinevich, MD, PhD, President of the Russian Society of Oncopathologists, Head of the Oncopathology Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia); Head of the Oncopathology Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1908-2256.

Stanislav M. Volobuev, Resident Physician, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0002-8030-2123.

Sergey V. Gamayunov, MD, DSc, Chief External Specialist in Oncology of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Director, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): E-4857-2014. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Nikolay M. Kiselev, MD, PhD, Head of the 2nd Oncology Department of Abdominal Oncology and Endovascular Diagnostics and Treatment, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center; Associate Professor, Department of General Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-9202-1321.

Vyacheslav N. Zaikovsky, MD Physician, 2nd Oncology Department of Abdominal Oncology and Endovascular Diagnostics and Treatment, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): PMR-4020-2026. ORCID: 0009-0006-4584-791X.

Dmitry V. Erygin, MD, DSc, Head of Oncology Department No. 1, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 23472296700. ORCID: 0000-0002-7278-8525.

Vladimir K. Lyadov, MD, DSc, Associate Professor, Head of Oncology Department No. 4, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital (Moscow, Russia); Head of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Novokuznetsk, Russia); Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57218552793. ORCID: 0000-0002-7281-3591.

Ilya A. Sklyar, MD, Oncologist, Oncology Department No. 2, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0007-8172-8122.

Ilya V. Kolobaev, MD, PhD, Head of the Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Vladimir M. Khomyakov, MD, DSc, Head of Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0009-1106-6674.

Mikhail Yu. Valkov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 6506508968. Researcher ID (WOS): L-4441-2018. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

Petr A. Kurchatov, PhD Student, Department of Radiology, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University; Head of the Operating Unit, Oncologist of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 60169947500. Researcher ID (WOS): POV-3318-2026. ORCID: 0009-0001-0598-2387.

Alexey M. Karachun, MD, DSc, Head of the Surgical Department of Abdominal Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6505903635. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. ORCID: 0000-0001-6641-7229.

Pavel A. Sapronov, MD, Oncologist, Surgical Department of Abdominal Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0004-5122-8192.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005336732. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Ilgiz G. Gataullin, MD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Kazan, Russia). Author ID (Scopus): 57021639200. Researcher ID (WOS): B-1445-2019. ORCID: 0000-0001-5115-6388.

Sergey V. Osminin, MD, DSc, Head of the Surgical Department, University Clinical Hospital No. 1; Professor, Department of General Surgery No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9950-6575.

Mikhail N. Lando, MD, PhD, Head of Surgical Department No. 6, Lipetsk Regional Oncology Dispensary (Lipetsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7625-7801.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Head of the Department of Radiation Diagnostics, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): F-2790-2014. Author ID: 622660. ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia); Professor, Department of Oncology and Roentgenoradiology named after V.P. Kharchenko, Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Education, Head of the Department of Oncology and Roentgenoradiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vitaliy Yu. Skoropad: data collection, literature search and analysis, manuscript writing, analysis and structuring of the scientific work, provision of important intellectual content, final approval of the version to be published.

Evgeny I. Smolenov: data collection, provision of important intellectual content.

Vyacheslav N. Grinevich: data collection and analysis.

Stanislav M. Volobuev: data collection, provision of important intellectual content.

Sergey V. Gamayunov: critical revision for important intellectual content.

Nikolay M. Kiselev: critical revision for important intellectual content.

Vyacheslav N. Zaikovsky: critical revision for important intellectual content.

Dmitry V. Erygin: critical revision for important intellectual content.

Vladimir K. Lyadov: critical revision for important intellectual content.

Ilya A. Sklyar: critical revision for important intellectual content.

Ilya V. Kolobaev: critical revision for important intellectual content.

Vladimir M. Khomyakov: critical revision for important intellectual content.

Mikhail Yu. Valkov: critical revision for important intellectual content.

Petr A. Kurchatov: critical revision for important intellectual content.

Alexey M. Karachun: critical revision for important intellectual content.

Pavel A. Sapronov: critical revision for important intellectual content.

Sergey G. Afanasyev: critical revision for important intellectual content.

Alexandra V. Avgustinovch: critical revision for important intellectual content.

Olga V. Cheremisina: critical revision for important intellectual content.

Ilgiz G. Gataullin: critical revision for important intellectual content.

Sergey V. Osminin: critical revision for important intellectual content.

Mikhail N. Lando: critical revision for important intellectual content.

Tatev A. Agababyan: data analysis.

Sergey A. Ivanov: critical revision for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: critical revision for important intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Kaprin A.D. and Dr. Cheremisina O.V. is a members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees of all participating institutions, including the independent ethics committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (10, Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia), protocol No. 997 dated August 6, 2025.

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Бутримова А.С., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В. Оценка эффективности режимов фракционирования при химиолучевом лечении неоперабельных больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 21–29. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-21-29

For citation: Vinogradova Yu.N., Korytova L.I., Butrimova A.S., Korytov O.V., Meshechkin A.V., Ilyin N.V. Assessment of the efficacy of fractionation regimes in chemoradiotherapy for inoperable locally advanced pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 21–29. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-21-29

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Н. Виноградова, Л.И. Корытова, А.С. Бутримова, О.В. Корытов, А.В. Мешечкин, Н.В. Ильин

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. ак. А.М. Гранова Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Аннотация

Цель исследования – повышение эффективности лучевого компонента химиолучевого лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным раком поджелудочной железы (МРРПЖ) IIb–III стадии путем оптимизации режимов фракционирования. **Материал и методы.** В одноцентровом сравнительном исследовании с ретроспективным анализом проспективно сформированных клинических данных проанализированы результаты обследования и лечения 60 пациентов с неоперабельным МРРПЖ IIb–III стадии в сопоставимых группах: все пациенты получили химиолучевое лечение, включавшее 3 и более цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFIRINOX или GEMCAP в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) в режиме дневного дробления дозы (группа А) или со стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) (группа В). **Результаты.** Получены данные о высокой эффективности применения химиолучевой терапии в режиме дневного дробления дозы в сравнении с химиолучевой терапией в режиме стереотаксической ЛТ. Ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени и наблюдались в обеих группах. Наиболее часто регистрировали повышение уровня трансаминаз: у 36,7 % пациентов в группе А и у 46,7 % – в группе В ($p=0,59$). Тошноту/рвоту наблюдали у 23,3 и 40,0 % соответственно ($p=0,18$). Анализ непосредственных результатов показал, что общая частота объективного ответа была значимо выше в группе А по сравнению с группой В (93,3 vs 70,0 %; $p=0,03$). В то же время в группе В значимо чаще отмечали прогрессирование заболевания (30,0 vs 6,7 %; $p=0,042$). Одногодичная общая выживаемость (ОВ) больных при ЛТ в режиме дневного дробления дозы составила 73 %, в группе стереотаксической ЛТ – 48 % ($p<0,05$). Двухгодичная общая выживаемость больных при ЛТ в режиме дневного дробления дозы в сравнении с СТЛТ – 39 vs 15 % ($p<0,05$). **Заключение.** Продemonстрировано, что применение комбинированной терапии у тщательно отобранной группы пациентов с неоперабельным МРРПЖ IIb–III стадии позволяет увеличить показатели средней продолжительности жизни, общей выживаемости, частоту объективного ответа. Совершенствование техники лучевого лечения способствует снижению частоты ранних общих лучевых реакций. Методика дневного дробления дозы является более эффективной и может рассматриваться как предпочтительный режим ЛТ при лечении неоперабельного МРРПЖ.

Ключевые слова: местнораспространенный рак поджелудочной железы, химиотерапия, стереотаксическая лучевая терапия, режим фракционирования.

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF FRACTIONATION REGIMENS IN CHEMORADIOOTHERAPY FOR INOPERABLE LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

Yu.N. Vinogradova, L.I. Korytova, A.S. Butrimova, O.V. Korytov, A.V. Meshechkin, N.V. Ilyin

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies
named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia
70, Leningradskaya St., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

Abstract

The purpose of the study was to improve radiotherapy efficacy by optimizing fractionation regimens in patients with inoperable stage IIb–III locally advanced pancreatic cancer. **Material and Methods.** Treatment outcomes of 60 patients with inoperable stage IIb–III locally advanced pancreatic cancer were analyzed in a single-center comparative study with a retrospective analysis of prospectively collected clinical data. All patients received chemoradiotherapy, including 3 or more cycles of polychemotherapy (PCT) with FOLFIRINOX or GEMCAP regimen in combination with daily split-dose radiation therapy (RT) (group A) or stereotactic radiotherapy (STRT) (group B). **Results.** The efficacy of daily split-dose RT was found to be higher than that of stereotactic RT. Early radiation reactions corresponded to grade I–II and were observed in both groups. Increased levels of transaminases were the most common: in 36.7 % of patients in group A and in 46.7 % in group B ($p=0.59$). Nausea/vomiting was observed in 23.3 % and 40.0 %, respectively ($p=0.18$). An analysis of the immediate results showed that the overall rate of objective response was significantly higher in group A compared with group B (93.3 vs 70.0 %; $p=0.03$). However, disease progression was observed more frequently in group B than in group A patients (30.0 vs 6.7 %; $p=0.042$). The daily split-course regimen demonstrated significantly higher one-year (73 vs 48 %) and two-year (39 vs 15 %) overall survival rates than stereotactic RT ($p<0.05$). **Conclusion.** Our study demonstrated the use of combination therapy in a carefully selected group of patients with inoperable stage IIb–III locally advanced pancreatic cancer. This type of therapy allows for increased life expectancy, overall survival, and objective response rates. Moreover, continuous improvements in radiation therapy techniques help reduce the incidence of early systemic radiation reactions. Thus, the daily split-dose dose RT is more effective and can be considered the preferred RT regimen for the treatment of inoperable patients with locally advanced pancreatic cancer.

Key words: locally advanced pancreatic cancer, chemotherapy, stereotactic radiotherapy, fractionation mode.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований. У значительной части пациентов заболевание диагностируется на стадиях, исключающих хирургическое вмешательство. В Российской Федерации в 2024 г. выявлено 16 275 новых случаев заболевания, прирост по сравнению с 2023 г. составил 3,6 %, причем диагноз подтверждался морфологически в 81,8 % случаев [1]. Медиана выживаемости составляет приблизительно 4 мес с 5-летней выживаемостью 13 %. Низкая выживаемость связана с бессимптомным характером заболевания, что часто приводит к поздней клинической манифестации. Как следствие, чуть более половины пациентов с РПЖ имеют отдаленные метастазы на момент постановки диагноза [2, 3].

Химиотерапия в сочетании с хирургической резекцией остается краеугольным камнем лечения. Тем не менее только небольшая группа пациентов являются кандидатами на операцию.

Многокомпонентная химиотерапия улучшает выживаемость в паллиативном лечении у пациентов с метастатическим заболеванием, как и неoadъювантная и индукционная терапия при погранично-резектабельном и местнораспространенном раке поджелудочной железы (МРРПЖ) [4]. При местнораспространенном, неоперабельном раке поджелудочной железы лучевая терапия (ЛТ) является одним из методов улучшения местного контроля заболевания, хотя опубликованные на данный момент исследования окончательно не решили вопрос ее эффективности или оптимальном протоколе для использования [5].

Учитывая, что РПЖ, по прогнозам, к 2030 г. станет второй ведущей причиной смерти от рака, необходимы новые подходы к лечению этого заболевания [6]. В течение многих лет химиотерапия являлась стандартным методом лечения МРРПЖ. У изначально неоперабельных пациентов применение режима FOLFIRINOX позволяет добиться перевода их в резектабельное состояние примерно в 20 % [5]. Неудовлетворительный ответ на хи-

Таблица 1/ Table 1

Группы пациентов с сопоставимыми исходными характеристиками

Patient groups with comparable baseline characteristics

Показатель/Parameter	Группа А (n=30)/ Group A (n=30)	Группа В (n=30)/ Group B (n=30)	p-value
Возраст, лет/Age, years	66,4 ± 7,9	63,7 ± 6,9	>0,05
Пол (М/Ж)/Gender (M/F)	19/11	15/15	>0,05
Стадия заболевания IIb–III/ Disease stage IIb–III	T1–3N1M0 – 18; T1–3N2M0 – 8; T4NлюбаяM0/ T4NallM0 – 4	T1–3N1M0 – 18; T1–3N2M0 – 7; T4NлюбаяM0/ T4NallM0 – 5	>0,05
Локализация первичного очага/ Primary tumor localization	Головка – 22/Head – 22; Тело – 4/Body – 4; Хвост – 4/Tail – 4	Головка – 26/Head – 26; Тело – 4/Body – 4; Хвост – 0/Tail – 0	>0,05
Гистология/ Histology	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	–
Степень дифференцировки/ Tumor differentiation grade	G2 – 20 G3 – 10	G2 – 18 G3 – 12	>0,05
Размер первичного очага по короткой оси (см)/ Primary tumor size (short axis), cm	4,67 ± 0,90 (3–6)	4,50 ± 0,72 (2–5)	>0,05
Схемы химиотерапии/ Chemotherapy regimens	FOLFIRINOX – 18 GEMCAP – 12	FOLFIRINOX – 16 GEMCAP – 14	>0,05
Количество циклов ПХТ/Number of chemotherapy cycles	7 [5; 10]	6 [4; 8]	>0,05

Примечания: сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, если ожидаемые частоты были <5; сравнение количественных переменных с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна–Уитни. Значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: categorical variables were compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test when expected frequencies were <5; quantitative variables with normal distribution were compared using Student's t-test, and in the absence of normal distribution, the Mann–Whitney U-test was applied. No statistically significant differences between the groups ($p>0.05$); created by the authors.

миотерапию и иммунотерапию отчасти обусловлен плотной стромой и гетерогенным микроокружением опухоли (МОО). Возможности таргетного воздействия на строму опухоли могут повысить эффективность существующих или новых методов лечения. Современные стратегии, направленные на стромальный компартмент в МОО РПЖ, в первую очередь сосредоточены на деградации внеклеточного матрикса или ингибировании активности стромальных клеток, ангиогенеза или гипоксических реакций. Проводятся исследования по использованию стратегий иммунного таргетирования для улучшения клинических результатов [7].

Современные методики ЛТ, такие как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) или стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), позволяют снизить нагрузку на окружающие поджелудочную железу органы и структуры и лучше переносятся пациентами, чем стандартные схемы фракционированного облучения. Однако в опубликованной литературе данные о методиках, определения целевого объема и схемах фракционирования различаются даже для пациентов со схожими исходными данными. Поэтому возникла необходимость развития новых методик лечения РПЖ с обоснованным привлечением ЛТ [8].

Цель исследования – повышение эффективности лучевого компонента химиолучевого лечения

пациентов с МРРПЖ IIb–III стадии путем оптимизации режимов фракционирования.

Материал и методы

В одноцентровом сравнительном исследовании с ретроспективным анализом проспективно сформированных клинических данных проанализированы результаты обследования и лечения 60 пациентов с неоперабельным местнораспространенным раком поджелудочной железы IIb–III стадии в сопоставимых группах: группе А проводили химиолучевое лечение, включавшее 3 и более цикла ПХТ по схеме FOLFIRINOX или GEMCAP в сочетании с ЛТ в режиме дневного дробления дозы; пациентам группы В осуществляли химиолучевое лечение, включавшее 3 и более цикла ПХТ по схеме FOLFIRINOX или GEMCAP в сочетании со стереотаксической ЛТ. Всем пациентам проводили ЛТ на линейном ускорителе Ахессе в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России с октября 2019 г. до февраля 2025 г. Группы пациентов (табл. 1) сопоставимы по исходным характеристикам, включая возраст, пол, стадию заболевания, локализацию первичного очага, степень дифференцировки опухоли, а также схемы и количество курсов химиотерапии ($p>0,05$). Количественные данные представлены в

Общие ранние лучевые реакции
Early radiation-induced adverse reactions

Нежелательные явления/Adverse event	Группа А (n=30)/ Group A (n=30)	Группа В (n=30)/ Group B (n=30)	p
Нейтропения (I–II степени)/Neutropenia (grade I–II)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	0,43
Тромбоцитопения (I–II степени)/Thrombocytopenia (grade I–II)	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)	1,00
Анемия (I–II степени)/Anemia (grade I–II)	3 (10,0 %)	5 (16,7 %)	0,70
Повышение трансаминаз (I–II степени)/Elevated transaminases (grade I–II)	11 (36,7 %)	14 (46,7 %)	0,59
Тошнота, рвота (I–II степени)/Nausea/vomiting (grade I–II)	7 (23,3 %)	12 (40,0 %)	0,18
Диарея (I–II степени)/Diarrhea (grade I–II)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	0,43

Примечания: сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; если ожидаемая частота в ячейках таблицы сопряженности была меньше 5, применяли точный критерий Фишера; значения p рассчитывались с использованием точного критерия Фишера для параметров с небольшим количеством подгрупп; таблица составлена авторами.

Notes: comparison of categorical variables was performed using Pearson's χ^2 test; when the expected frequency in contingency table cells was less than 5, Fisher's exact test was applied; p-values were calculated using Fisher's exact test for parameters with small subgroup counts; created by the authors.

виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm SD$), Me [Q1; Q3].

Пациентам в исследовательской группе А проводили химиолучевое лечение, ЛТ в режиме дневного дробления дозы в течение 13 рабочих дней. Пациентам группы В проводили химиолучевое лечение, со стереотаксической ЛТ в течение 5 рабочих дней. Всем пациентам проводили дистанционную ЛТ на линейном ускорителе Axxesse с энергией 6 МэВ в многопольном статическом режиме через поля сложной конфигурации с использованием индивидуальных фиксирующих устройств. В группе А проводили конформную ЛТ в режиме дневного дробления суточной дозы на 2 фракции по 2 Гр за фракцию с интервалом между фракциями 6 ч. Физическая СОД – 50 Гр, эквивалентная суммарная очаговая доза – 62 Гр. В группе В проводили стереотаксическую ЛТ, разовая очаговая доза составляла 7,5 Гр. Физическая СОД составляла 37,5 Гр, при $\alpha/\beta=10$, эквивалентная суммарная очаговая доза равна 78,8 Гр. Всем пациентам подведена доза, запланированная в соответствии с режимом облучения, перерывов, досрочного завершения курса ЛТ в связи с лучевыми реакциями не отмечено.

С целью оценки локального контроля использовали критерии RECIST 1.1 [9]. Токсичность и переносимость лечения определяли по критериям NCI CTCAE, v 5.0 [10]. В группах исследования сравнивали одно-двухгодичную общую выживаемость, локальный контроль, переносимость ЛТ в условиях различных режимов фракционирования. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows v.17. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, а при ожидаемой частоте менее 5 – точный критерий Фишера. Проверку различий количественных показателей между независимыми группами осуществляли с использованием критерия Стьюдента при нормальном распределении данных и U-критерия

Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Общую выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера с оценкой различий между кривыми по log-rank test.

Результаты

Ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени и наблюдались в обеих группах. Наиболее часто регистрировали повышение уровня трансаминаз: у 36,7 % пациентов в группе А и у 46,7 % – в группе В ($p=0,59$). Тошноту/рвоту наблюдали у 23,3 и 40,0 % соответственно ($p=0,18$). Прочие нежелательные явления (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, диарея) встречались с низкой частотой в обеих группах и не демонстрировали статистически значимых различий (во всех случаях – $p>0,05$). Таким образом, значимых различий по частоте и выраженности ранних токсических эффектов между группами не выявлено (табл. 2).

Анализ непосредственных результатов показал, что общая частота объективного ответа была значимо выше в группе А по сравнению с группой В (93,3 vs 70,0 %; $p=0,03$). Частичный ответ наблюдался в группе А у 26,7 % пациентов, в группе В – у 30,0 %, без значимой разницы между группами ($p=1,000$). Стабилизация заболевания зафиксирована в группе А у 66,7 %, в группе В – у 40,0 % пациентов, значимых различий не было ($p=0,064$). При этом в группе В чаще отмечали прогрессирование заболевания (30,0 vs 6,7 %; $p=0,042$). Полученные данные указывают на преимущество схемы лечения в группе А, сопровождающееся более высокой частотой объективного ответа и меньшей частотой прогрессирования заболевания (табл. 3).

Проведенный анализ средней продолжительности жизни в целом продемонстрировал практически двукратное увеличение средней продолжительности жизни в группе ЛТ в режиме дневного дробления дозы, где этот показатель был равен 21,0 vs 12,0 мес в группе СТЛТ ($p=0,0484$). Средняя продолжительность жизни среди умерших

Таблица 3/Table 3

Непосредственные результаты лечения

Immediate treatment outcomes

Результаты лечения/Treatment outcomes	Группа А (n=30)/ Group A (n=30)	Группа В (n=30)/ Group B (n=30)	p
Общий ответ/Overall response	28 (93,3 %)	21 (70,0 %)	0,030
Полный ответ/Complete response	–	–	–
Частичный ответ/Partial response	8 (26,7 %)	9 (30,0 %)	1,000
Стабилизация/Stable disease	20 (66,7 %)	12 (40,0 %)	0,064
Прогрессирование/Disease progression	2 (6,7 %)	9 (30 %)	0,044

Примечания: сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; если ожидаемая частота в ячейках таблицы сопряженности была меньше 5, применялся точный критерий Фишера; значения p рассчитывались с использованием точного критерия Фишера для параметров с небольшим количеством подгрупп; таблица составлена авторами.

Notes: comparison of categorical variables was performed using Pearson's χ^2 test; when the expected frequency in contingency table cells was less than 5, Fisher's exact test was applied; p-values were calculated using Fisher's exact test for parameters with small subgroup counts; created by the authors.

также различалась в пользу группы А – 20,0 vs 13,5 мес соответственно ($p=0,013$). Медиана общей выживаемости в группе А составила 21 мес, в группе В – 12 мес ($p=0,018$) (рис. 1). Анализ результатов общей выживаемости показал, что односторонняя общая выживаемость больных при ЛТ в режиме дневного дробления дозы составила 73 %, в группе стереотаксической ЛТ – 48 % ($p<0,05$). Двухгодичная общая выживаемость при ЛТ с дневным дроблением дозы была выше в сравнении с СТЛТ – 39 vs 15 % соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

Вопросы применения ЛТ у пациентов с неоперабельным МРРПЖ широко обсуждаются в современной литературе, однако результаты этих исследований неоднозначны и демонстрируют различные уровни эффективности. Проведено проспективное исследование ЛТ в режиме IMRT в сравнении с 3D-конформной лучевой терапией у больных РПЖ с поражением артерий. IMRT – это форма лучевой терапии, позволяющая проводить точное облучение с минимальным повреждением окружающих тканей.

В исследовании [11] проанализировали результаты лечения пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы с артериальным прилеганием, получавших IMRT в качестве неoadъювантной терапии, и провели сравнение с пациентами, получавшими 3D-конформную лучевую терапию, чтобы уточнить преимущества IMRT в качестве неoadъювантной терапии. Тридцать пациентов, проходивших лечение в период с января 2012 г. по декабрь 2015 г., были разделены на две группы: 12 пациентов прошли традиционную 3D-конформную лучевую терапию перед резекцией; 18 пациентов прошли IMRT перед резекцией. Проанализировали безопасность, частоту резекции опухоли, гистологическую классификацию опухоли и общую выживаемость. Показатель R0 в группе IMRT составил 84 %, в группе 3D-конформной лучевой терапии – 83 %. Локальные терапевтические эффекты, оцененные по классификации Эванса, показали более высокий результат локального контроля в группе IMRT, чем в группе 3D-конформной лучевой терапии. Кумулятивная доза лечения в качестве адъювантной терапии была значительно меньше в группе

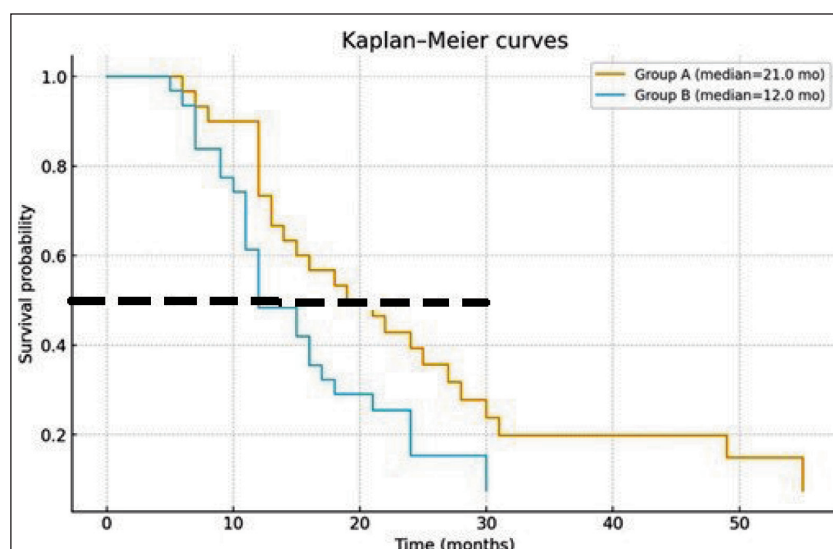


Рис. 1. Кривые общей выживаемости по Каплану–Мейеру.

Примечания: желтая линия – группа А (ЛТ в режиме дневного дробления дозы); голубая линия – группа В (стереотаксическая ЛТ); пунктирной линией обозначен уровень медианы общей выживаемости. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Kaplan–Meier overall survival curves. Notes: the yellow line corresponds to Group A (radiation therapy with daily dose fractionation/hyperfractionated radiotherapy); the blue line corresponds to Group B (stereotactic body radiation therapy); the dashed horizontal line indicates the 50 % survival level corresponding to median overall survival.

Note: created by the authors

3D-конформной лучевой терапии (18,3 %) по сравнению с группой IMRT (57,1 %, $p=0,047$), и с лучшим последующим показателем общей выживаемости (медиана выживаемости – 32 vs 13,8 мес, $p=0,0273$) [11].

Исследование TORPEDO представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование II фазы, которое стартовало в сентябре 2025 г [5]. Его целью является оценка 2-летней выживаемости без прогрессирования заболевания после добавления СТЛТ после индукционной химиотерапии у пациентов с неоперабельным РПЖ. Вторичный анализ будет включать результаты, сообщаемые пациентами, такие как анкеты качества жизни, для оценки влияния лечения на повседневную жизнь. Ожидается, что это исследование внесет значимый вклад в определение стандартов лечения в рамках мультимодальной неoadъювантной терапии МРРПЖ [5].

Опыт отечественных ученых продемонстрировал результаты применения СТЛТ у пациентов с МРРПЖ и рецидивным раком поджелудочной железы с целью купирования болевого синдрома. Клинические наблюдения касались 103 больных МРПЖЖ и рецидивным раком поджелудочной железы, получивших лучевую терапию в периоды 2000–10 гг. и 2010–15 гг. Первая группа – 77 больных с нерезектабельным МРРПЖ, из них (1а подгруппа) 30 пациентам лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, СОД 54–60 Гр, 40 пациентам (1б подгруппа) – в режиме гипофракционирования РОД 7,5 Гр 5 раз в нед, СОД 37,5 Гр. Вторая группа – 26 пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы, из них 15 пациентам (2а подгруппа) лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, СОД 54–60 Гр, 11 больным (2б подгруппа) осуществлялся курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования РОД 7,5 Гр 5 раз в нед, СОД 37,5 Гр. При анализе характера и частоты ранних лучевых реакций со стороны органов пищеварительной системы выявлено, что у пациентов с МРПЖЖ при проведении СТЛТ преимущественно встречалась токсичность I и II степени – в 32,5 и 62,5 % случаев соответственно, тогда как при классическом фракционировании отмечена токсичность только II и III степени – в 43,2 и 56,8 % случаев ($p<0,05$). У пациентов с рецидивным РПЖЖ при СТЛТ чаще встречалась токсичность I и II степени – 27,4 и 63,6 %, в контрольной группе преимущественно отмечена токсичность II и III степени – 40 и 46,7 % ($p<0,05$). При СТЛТ наблюдалось купирование всех видов болевого синдрома в 70 % случаев, тогда как в группах с применением классического фракционирования – в 37,8 % [12].

Несмотря на расхождения в результатах, индукционная химиотерапия в течение 3–4 мес с последующей лучевой терапией остается вариантом лечения для локального контроля заболева-

ния и увеличения общей выживаемости больных МРРПЖ [9]. В целом, все вышеприведенные исследования продемонстрировали преимущества комбинированного (химиолучевого) лечения, но не изучали вклад режимов фракционирования лучевой терапии [13].

Мы в своем исследовании сравнили эффективность СТЛТ и ЛТ в режиме дневного дробления дозы (гиперфракционирование). Полученные нами данные подтверждают, что применение комбинированной терапии и современные методики лучевой терапии у тщательно отобранной группы пациентов с неоперабельным МРРПЖ IIb–III стадии позволяют в значительной степени увеличить показатели непосредственных и отдаленных результатов. Вопросы дневного дробления дозы у пациентов с МРРПЖ были нами изучены впервые, наше исследование показало, что общая частота объективного ответа была достоверно выше в группе А по сравнению с группой В (93,3 vs 70,0 %; $p=0,03$). В то же время в группе В значимо чаще отмечалось прогрессирование заболевания (30,0 vs 6,7 %; $p=0,042$). Стабилизация процесса наблюдалась преимущественно в группе А (66,7 vs 40,0 %), но не продемонстрировала статистической значимости ($p=0,069$). В целом, распределение клинических исходов статистически различалось между группами ($p=0,039$). Ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени тяжести и не имели значимых различий между группами ($p>0,05$).

Заключение

Полученные данные указывают на преимущество примененного лечения в группе А, сопровождающееся более высокой частотой объективного ответа и меньшей частотой прогрессирования заболевания. Также применение химиолучевой терапии с дневным дроблением дозы (группа А) обеспечивает достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению со стереотаксической ЛТ (группа В). Средняя продолжительность жизни у пациентов в группе А составила 21 vs 12 мес в группе В ($p=0,0484$). Однолетняя выживаемость была выше в группе А (73 %) по сравнению с группой В (48 %), 2-летняя выживаемость – 39 и 15 % соответственно. Методика дневного дробления дозы продемонстрировала лучшие непосредственные результаты по сравнению со стереотаксической ЛТ при сопоставимой переносимости. Преимущества методики дневного дробления дозы могут быть обусловлены более благоприятным биологическим эффектом фракционирования и возможностью лучшей защиты критических органов. С учетом полученных результатов данный режим может рассматриваться как предпочтительный вариант лучевого компонента комбинированного лечения у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *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.
2. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(1): 12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
3. *Рак поджелудочной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ*. 2024. [*Pancreatic cancer: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2024]. [Internet]. [cited 06.04.2026]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/355_5.
4. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–61. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
5. Stas D., Vandamme T., Roeyen G., Reyniers D., Demey W., Stelamans K., Bussels B., Hutsebaut I., Maurissen I., Bouchart C., Berbée M., Lallemand F., Poels H., Thomas M., Cuyle P.J., Bulens P., Verboven K., Martens M., Weytjens R., Joye I. Stereotactic body radiation therapy for inoperable non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: a randomised phase II study (TORPEDO). *BMC Cancer*. 2025; 25(1): 1671. doi: 10.1186/s12885-025-15041-8.
6. Huan L., Yu F., Cao D., Zhou H., Qin M., Cao Y. Comparison of neoadjuvant treatment and surgery first for resectable or borderline resectable pancreatic carcinoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024; 19(3): e0295983. doi: 10.1371/journal.pone.0295983.
7. Finan J.M., Guo Y., Goodyear S.M., Brody J.R. Challenges and Opportunities in Targeting the Complex Pancreatic Tumor Microenvironment. *JCO Oncol Adv*. 2024; 1: e2400050. doi: 10.1200/OA-24-00050.
8. Krishnan S., Chadha A.S., Suh Y., Chen H.C., Rao A., Das P., Minsky B.D., Mahmood U., Delclos M.E., Sawakuchi G.O., Beddar S., Katz M.H., Fleming J.B., Javle M.M., Varadhachary G.R., Wolff R.A., Crane C.H. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94(4): 755–65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.003.
9. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016; 62: 132–37. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
10. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021; 112(1): 90–92. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
11. Masui T., Takaori K., Anazawa T., Sato A., Nakano K., Uchida Y., Yogo A., Goto Y., Matsumoto S., Kodama Y., Kanai M., Isoda H., Mizumoto M., Kawaguchi Y., Shibuya K., Itasaka S., Uemoto S. A Prospective Study of Intensity-modified Radiation Therapy in Comparison with Conventional 3D-RT for BR Pancreatic Cancer Patients with Arterial Involvement. *Anticancer Res*. 2017; 37(12): 7023–30. doi: 10.21873/anticancer.12172.
12. Назаренко А.В., Знаткова Я.Р., Сагайдак И.В., Ткачев С.И., Алиева С.Б. Применение стереотаксической лучевой терапии для снятия болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(3): 208–12. [Nazarenko A.V., Znatkova Ya.R., Sagaydak I.V., Tkachev S.I., Alieva S.B. Use of stereotactic radiation therapy to relieve pain in patients with unresectable pancreatic cancer. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2018; 11(3): 208–12]. doi: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-208-212. EDN: YKZIGT.
13. Mukherjee S., Qi C., Shaw R., Jones C.M., Bridgewater J.A., Radhakrishna G., Patel N., Holmes J., Virdee P.S., Tranter B., Parsons P., Falk S., Wasan H.S., Ajithkumar T.V., Holyoake D., Roy R., Scott-Brown M., Hurt C.N., O'Neill E., Sebag-Montefiore D., Maughan T.S., Hawkins M.A., Corrie P. Standard or high dose chemoradiotherapy, with or without the protease inhibitor nelfinavir, in patients with locally advanced pancreatic cancer: The phase 1/randomised phase 2 SCALOP-2 trial. *Eur J Cancer*. 2024; 209: 114236. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114236.

Поступила/Received 29.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 08.06.2026

Принята к публикации/Accepted 18.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виноградова Юлия Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8876-8936. ORCID: 0000-0002-0938-5213.

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5360-1252. ORCID: 0000-0003-0182-4856.

Бутримова Анастасия Сергеевна, радиотерапевт радиотерапевтического отделения № 1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7489-4354. ORCID: 0009-0000-0717-7608.

Корытов Олег Витальевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии № 2, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7472-9676.

Мешечкин Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, радиотерапевт радиотерапевтического отделения № 1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7866-9607.

Ильин Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2242-2112. ORCID: 0000-0001-6747-1585.

ВКЛАД АВТОРОВ

Виноградова Юлия Николаевна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, написание статьи, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Корытова Луиза Ибрагимовна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бутримова Анастасия Сергеевна: написание статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, подбор и анализ литературных источников.

Корытов Олег Витальевич: обзор литературы, статистическая обработка данных, редактирование.

Мешечкин Алексей Владимирович: сбор материала исследования, обзор литературы.

Ильин Николай Васильевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование, разработка концепции и дизайна научной работы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова (Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70), протокол № 01-03/2025 от 22.10.25.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Yulia N. Vinogradova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Therapy, Chief Researcher, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-0938-5213.

Luiza I. Korytova, MD, DSc, Professor, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0182-4856.

Anastasia S. Butrimova, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department No. 1 (day hospital) with a radionuclide therapy group, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0000-0717-7608.

Oleg V. Korytov, MD, PhD, Surgery and Oncology Department, Head of the Department of Radiosurgery and Radiotherapy No. 2. Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7472-9676.

Aleksey V. Meshechkin, MD, PhD, Radiotherapist, Radiotherapy Department No. 1 (day hospital) with a radionuclide therapy group, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7866-9607

Nikolay V. Ilyin, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6747-1585.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yulia N. Vinogradova: general project management, study conception, writing of the manuscript, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Luiza I. Korytova: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anastasia S. Butrimova: writing of the manuscript, processing research results, statistical data processing, selection and analysis of literary sources.

Oleg V. Korytov: literature review, statistical data processing, editing.

Aleksey V. Meshechkin: collection of research material, literature review.

Nikolay V. Ilyin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing, development of the concept and design of scientific work.

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

Funding

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 Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named

after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (70, Leningradskaya St., Pesochny Village, Saint. Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 01-03/2025 dated October 22, 2025.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Николаева Е.А., Синельников М.М., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Долгушин Б.И. Эффективность и безопасность последовательной терапии хлоридом радия-223 и ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы: ретроспективное одноцентровое исследование. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 30–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-30-40

For citation: Nikolaeva E.A., Sinelnikov M.M., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Dolgushin B.I. Sequential therapy with radium-223 chloride and ^{177}Lu -PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 30–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-30-40

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХЛОРИДОМ РАДИЯ-223 И ^{177}Lu -ПСМА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Николаева¹, М.М. Синельников¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2},
Б.И. Долгушин^{1,2}

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

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность последовательного применения хлорида радия-223 (Ra-223) и ^{177}Lu -ПСМА у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в клинической практике. **Материал и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование включены 16 пациентов с мКРРПЖ, получивших не менее 4 инъекций Ra-223 с последующей терапией ^{177}Lu -ПСМА (не менее 2 циклов) в 2022–26 гг. Медиана возраста составила 69,5 года. Все больные имели костные метастазы, 94 % ранее получали доцетаксел. Оценивались биохимический ответ (снижение простатспецифического антигена (ПСА) ≥ 50 %), радиологический ответ по данным ПЭТ/КТ с ПСМА и остеосцинтиграфии, а также токсичность по СТСАЕ v5.0. **Результаты.** Полный курс Ra-223 (6 инъекций) получили 12 пациентов. Биохимический ответ на Ra-223 отмечен у 2 (12,5 %), радиологический – у 5 (31,3 %) пациентов. При медиане интервала 2,2 мес начата терапия ^{177}Lu -ПСМА (медиана 5 циклов). Биохимический ответ на ^{177}Lu -ПСМА достигнут у 11 (68,8 %) больных, в том числе у 7 из 9 с прогрессированием на Ra-223. Радиологический ответ зафиксирован у 9 (56,3 %). Медиана ПСА снизилась со 130,5 до 15,9 нг/мл. Тяжелая (3 степени) гематологическая токсичность наблюдалась у 2 (12,5 %) пациентов, ксеростомия – у 3 (18,8 %). **Заключение.** Последовательное применение Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА демонстрирует высокую эффективность (68,8 % биохимического ответа) и приемлемый профиль безопасности у пациентов с мКРРПЖ, включая случаи прогрессирования на фоне терапии Ra-223, что обосновывает целесообразность данной стратегии в клинической практике.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радий-223, лютеций-177-ПСМА, радионуклидная терапия.

SEQUENTIAL THERAPY WITH RADIUM-223 CHLORIDE AND ^{177}Lu -PSMA IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

E.A. Nikolaeva¹, M.M. Sinelnikov¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2},
B.I. Dolgushin^{1,2}

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the efficacy and safety of sequential treatment with radium-223 chloride (Ra-223) followed by ^{177}Lu -PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in real-world clinical practice. **Material and Methods.** This retrospective single-center study included 16 mCRPC patients who received at least 4 Ra-223 injections followed by ^{177}Lu -PSMA therapy (at least 2 cycles) between 2022 and 2026. The median age was 69.5 years. All patients had bone metastases; 94 % had prior docetaxel treatment. We assessed biochemical response (prostate-specific antigen (PSA) decline ≥ 50 %), radiological response using PSMA PET/CT and bone scintigraphy, and toxicity according to CTCAE v5.0. **Results.** Twelve patients received a full course of Ra-223 (6 injections). Biochemical response to Ra-223 was observed in 2 (12.5 %) patients, radiological response in 5 (31.3 %). After a median interval of 2.2 months, ^{177}Lu -PSMA therapy was initiated (median 5 cycles). Biochemical response to ^{177}Lu -PSMA was achieved in 11 (68.8 %) patients, including 7 out of 9 who had progressed on Ra-223. Radiological response was recorded in 9 (56.3 %) patients. Median PSA level decreased from 130.5 to 15.9 ng/mL. Severe (grade 3) hematological toxicity occurred in 2 (12.5 %) patients, xerostomia in 3 (18.8 %). **Conclusion.** Sequential therapy with Ra-223 and ^{177}Lu -PSMA demonstrates high efficacy (68.8 % biochemical response rate) and an acceptable safety profile in mCRPC patients, including those with progression on Ra-223, supporting the feasibility of this therapeutic strategy in clinical practice.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, radium-223, lutetium-177-PSMA, radionuclide therapy.

Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) занимает важное место в лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Хлорид радия-223 (Ra-223) – первый α -эмиттер, терапия которым показала увеличение общей выживаемости у пациентов с костными метастазами в исследовании ALSYMPCA [1]. Лютеций-177-ПСМА (^{177}Lu -ПСМА) – β -излучающий таргетный радиолигандный препарат, терапевтическая эффективность которого была продемонстрирована в исследовании VISION у пациентов после химиотерапии и ингибиторов андрогенных рецепторов [2, 3].

Несмотря на схожесть дизайна этих исследований, были и значительные различия: ALSYMPCA включала пациентов с тотальным поражением костей (паттерн «суперскан»), тогда как VISION исключала таких больных из соображений безопасности. Кроме того, протокол VISION не допускал применения Ra-223, однако 17,4 % пациентов получили его до включения в исследование, хотя данные по безопасности и эффективности в этой подгруппе долгое время не публиковались [3, 4].

Вопросы последовательного применения этих препаратов остаются малоизученными, хотя их

различные механизмы действия (воздействие на костное микроокружение у Ra-223 и прямое таргетное воздействие на ПСМА-позитивные клетки у ^{177}Lu -ПСМА) делают такую стратегию биологически обоснованной [4]. Исследование RALU впервые продемонстрировало безопасность и эффективность терапии ^{177}Lu -ПСМА после Ra-223 у 133 интенсивно предлеченных пациентов, показав частоту гематологической токсичности III–IV степени на уровне 15 %, сопоставимую с монотерапией, и медиану ОВ 13,2 мес от начала терапии лютецием [3, 5]. Последующие работы уточнили эти данные: исследование FRAMCAP не выявило различий в выживаемости между пациентами с предшествующей терапией Ra-223 и без нее (медиана ОВ – 17,9 vs 14,8 мес, $p > 0,9$) [6]. Однако мультицентровой анализ G. Giannini et al. [7], подтвердив сопоставимую частоту ответа (54 %), показал более высокую смертность в группе с предшествующей терапией Ra-223 (86 vs 51 %, $p = 0,003$) и определил ключевые прогностические факторы (уровень тромбоцитов, статус ECOG, интервал между терапиями), влияющие на исходы.

В отечественной литературе систематический анализ последовательного применения Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА в реальной клинической практике

российских онкологических центров до настоящего времени не проводился. Между тем результаты могут различаться в зависимости от критериев отбора пациентов, предшествующей терапии и организации медицинской помощи в конкретном учреждении.

В 2025 г. в России появились первые данные реальной клинической практики применения отечественного аналога Ra-223. Согласно анализу В.В. Крылова и соавт. [8], к концу 2025 г. препарат использовался в 37 учреждениях, а частота назначения во II линии терапии составила 50–69,8 %, при среднем количестве курсов 4,2. Авторы отметили, что до 50 % пациентов получают Ra-223 вне оптимального «терапевтического окна», что сокращает число курсов и, вероятно, снижает эффективность. Эти данные подчеркивают актуальность своевременного перехода к последующей радиолигандной терапии, особенно у пациентов с прогрессированием на фоне Ra-223.

Таким образом, несмотря на накопленные данные, существуют противоречия относительно отдаленных исходов последовательной терапии, а результаты реальной клинической практики требуют дальнейшего изучения в различных популяциях пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность последовательной терапии Ra-223 с последующим ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с мКРРПЖ в клинической практике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Проанализированы истории болезни 16 пациентов с мКРРПЖ, получивших терапию Ra-223 с последующим лечением ^{177}Lu -ПСМА в период с 2022 по 2026 г.

Терапия ^{177}Lu -ПСМА назначалась пациентам при наличии прогрессирования заболевания (биохимического и/или радиологического), ПСМА-позитивных метастатических очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА (высокие SUVmax в таргетных очагах, без выбора пороговых значений), отсутствии тяжелой гематологической токсичности и при удовлетворительном функциональном статусе (ECOG 0–2).

Критерии включения: гистологически подтвержденный рак предстательной железы; прогрессирование мКРРПЖ на фоне проводимой терапии; проведение не менее 4 инъекций Ra-223 (полный или прерванный курс) и не менее 2 циклов ^{177}Lu -ПСМА; наличие данных инструментальной визуализации (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА и/или остеосцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ) до и после каждой линии терапии.

Критерии оценки эффективности: биохимический ответ: снижение уровня ПСА ≥ 50 % от исходного после завершения каждого вида терапии; радио-

логический ответ: по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА (критерии PERCIST: снижение SUVmax ≥ 30 % в таргетных очагах) и/или остеосцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ (сравнение количественных показателей SUVmax и заключений врачей-радиологов); клинический ответ: динамика болевого синдрома по шкале ВАШ, потребность в анальгетиках, оценка по шкале ECOG; токсичность: оценка по CTCAE v5.0 (гематологическая, желудочно-кишечная, почечная, сухость слизистых).

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, медианы и интерквартильного размаха (IQR). Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных. Для оценки связи потенциальных предикторов с ответом на ^{177}Lu -ПСМА была построена множественная логистическая модель, а также выполнена унивариантная логистическая регрессия. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Анализ выполнен с использованием языка Python (библиотеки pandas, scipy, statsmodels).

Результаты

В исследование включено 16 пациентов. Медиана возраста на момент начала терапии Ra-223 – 69,5 года (от 62 до 78 лет). Все пациенты имели мКРРПЖ с костными метастазами (у 10 – множественные остеобластические очаги, у 6 – тотальное поражение скелета, близкое к «суперскану»). Предшествующее лечение включало доцетаксел (94 %), абиратерон (69 %), энзалутамид (63 %). Средний индекс Глисона составил 8 (медиана – 7; диапазон – 6–10). До терапии радием-223 (Ra-223) пациенты получили в среднем 3 линии лечения (от 2 до 5). Медиана наблюдения – 27 мес (интервал от 19,6 до 34,4 мес), минимальный срок наблюдения – 12,5 мес, максимальный – 44 мес.

Терапия Ra-223

Из 16 пациентов 12 получили полный курс (6 инъекций) Ra-223, 3 пациента – 4 инъекции, 1 пациент – 5 инъекций. Причины прерывания: прогрессирование заболевания ($n=3$) и хирургическое вмешательство с последующей сменой тактики ($n=1$). Динамика ПСА представлена в табл. 1.

Радиологическая оценка после терапии Ra-223 (по данным ПЭТ/КТ с ПСМА) показала: частичный ответ – у 1 (6,3 %), стабилизация – у 3 (18,7 %), смешанная динамика – у 2 (12,5 %), прогрессирование – у 10 (62,5 %). У 12 пациентов, получивших все 6 введений Ra-223, были доступны данные ОСГ и ПЭТ/КТ до и после терапии. Положительный эффект и по данным ОСГ, и по ПЭТ/КТ был отмечен только у одного (рис. 1).

У 5 пациентов отмечено частичное совпадение: ОСГ демонстрировала положительную динамику, а ПЭТ/КТ показывала либо стабилизацию, либо на-

Таблица 1/Table 1

Динамика ПСА на фоне терапии Ra-223
PSA levels during Ra-223 therapy

Показатель/Indicator	Значение/Value
Медиана ПСА до Ra-223, нг/мл (IQR)/Median PSA before Ra-223, ng/ml (IQR)	36,1 (14,7–67,4)
Медиана ПСА после Ra-223, нг/мл (IQR)/Median PSA after Ra-223, ng/ml (IQR)	58,5 (21,6–210,8)
Снижение ПСА $\geq 50\%$ /Decrease in PSA level $\geq 50\%$	2 (12,5 %)
Стабилизация ПСА (изменение $< 50\%$)/PSA stabilization (change $< 50\%$)	6 (37,5 %)
Рост ПСА $\geq 50\%$ /Increase in PSA level $\geq 50\%$	8 (50,0 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

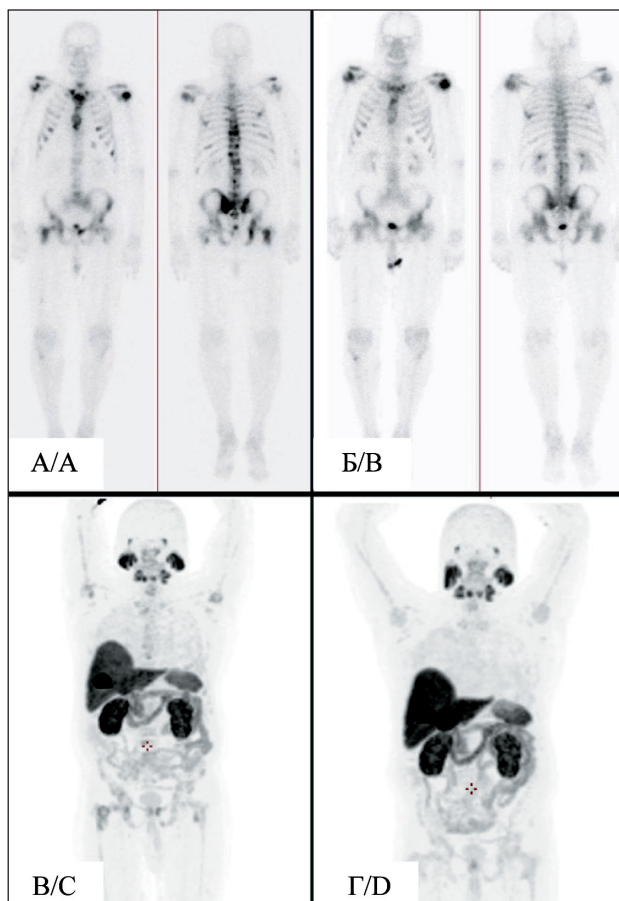


Рис. 1. Динамика заболевания на фоне терапии Ra-223:
 А, Б – скintiграфия скелета до и после 6 введений (передняя и задняя проекции). Определяется снижение остеометаболической активности в большинстве ранее выявленных костных метастазов, новые очаги не определяются; В, Г – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 6 введений. Определяется преимущественно снижение уровня накопления РФП в очагах в костях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Disease dynamics during Ra-223 therapy.

A, B – bone scintigraphy before and after 6 injections (anterior and posterior views). Decreased osteometabolic activity in most previously identified bone metastases; no new lesions.

C, D – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 6 injections.

Mainly decreased tracer uptake in bone lesions.

Note: created by the authors

личие единичных новых очагов на фоне снижения активности в части старых. У 4 пациентов зафиксировано явное расхождение: ОСГ указывала на положительную динамику, тогда как ПЭТ/КТ – на прогрессирование и появление новых очагов. У 2 пациентов была отмечена отрицательная динамика по результатам обоих исследований.

Уровень ПСА до начала терапии Ra-223 варьировал от 2,3 до 598 нг/мл. После завершения терапии Ra-223 средний уровень ПСА вырос до 180,4 нг/мл, достигнув максимального значения > 1000 нг/мл. Медиана времени до биохимического прогрессирования на фоне Ra-223 составила 4,2 мес. Клинический эффект: у 9 (56,3 %) пациентов отмечено уменьшение болевого синдрома (снижение на 2–4 балла по ВАШ), у 5 – без динамики, у 2 – усиление болей.

Терапия ^{177}Lu -ПСМА после Ra-223

Временной интервал между окончанием терапии радием-223 и началом лечения ^{177}Lu -ПСМА в среднем составлял 4 мес (стандартное отклонение – 4,1 мес). Медиана этого интервала равнялась 2,2 мес (межквартильный диапазон: от 1,6 до 4,5 мес), при минимальном перерыве в 1 мес и максимальном – 15 мес. Динамика ПСА представлена в табл. 2.

У большинства пациентов (68,8 %) достигнут значимый биохимический ответ. Максимальное снижение ПСА с 7,2 до 0,078 нг/мл. У пациентов, не ответивших на терапию Ra-223, также отмечен ответ на ^{177}Lu -ПСМА (например, Пациент Б.: рост ПСА на Ra-223 с 56,9 до 326,9 нг/мл, после 4 циклов ^{177}Lu -ПСМА снижение до 1,5 нг/мл. Пациент З.: рост ПСА на Ra-223 с 53,4 до 413,3 нг/мл, после 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА снижение до 15,2 нг/мл).

Радиологическая оценка после терапии ^{177}Lu -ПСМА (по данным ПЭТ/КТ с ПСМА): частичный ответ – у 9 (56,3 %), стабилизация процесса – у 5 (31,3 %), смешанная динамика – у 1 (6,3 %), прогрессирование заболевания – у 1 (6,3 %).

Тяжелая гематологическая токсичность (III степень) наблюдалась у 4 пациентов и была купирована трансфузиями или коррекцией дозы. У 3 пациентов отмечена ксеростомия и ксерофтальмия после 4–5 курсов ^{177}Lu -ПСМА (1–2 степени), информация представлена в табл. 3.

Таблица 2/Table 2

Динамика ПСА на фоне терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА
PSA dynamics during ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy

Показатель/Indicator	Значение/Value
Медиана ПСА до ¹⁷⁷ Lu-ПСМА, нг/мл (IQR)/Median PSA before ¹⁷⁷ Lu-PSMA, ng/ml (IQR)	130,5 (34,5–207,8)
Медиана ПСА после ¹⁷⁷ Lu-ПСМА, нг/мл (IQR)/Median PSA after ¹⁷⁷ Lu-PSMA, ng/ml (IQR)	15,9 (2,5–130,1)
Снижение ПСА ≥50 %/Decrease in PSA ≥50 %	11 (68,8 %)
Снижение ПСА ≥90 %/Decrease in PSA ≥90 %	6 (37,5 %)
Стабилизация ПСА (изменение <50 %)/PSA stabilization (<50 % change)	3 (18,8 %)
Рост ПСА ≥50 %/PSA growth ≥50 %	2 (12,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Нежелательные явления
Adverse events

Вид токсичности/Type of toxicity	Метод лечения/Type of treatment	
	Ra-223	¹⁷⁷ Lu-ПСМА
Анемия I–II ст./Anemia Grade 1–2	7 (43,8 %)	9 (56,3 %)
Анемия III ст./Anemia Grade 3	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)
Тромбоцитопения I–II ст./Thrombocytopenia Grade 1–2	5 (31,3 %)	6 (37,5 %)
Тромбоцитопения III ст./Thrombocytopenia Grade 3	–	1 (6,3 %)
Нейтропения I–II ст./Neutropenia Grade 1–2	3 (18,8 %)	5 (31,3 %)
Тошнота I–II ст./Nausea Grade 1–2	2 (12,5 %)	1 (6,3 %)
Сухость во рту/глаз/Dry mouth/eyes	–	3 (18,8 %)
Утомляемость I ст./Fatigue Grade 1	4 (25,0 %)	5 (31,3 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Сравнение групп в зависимости от ответа на ¹⁷⁷Lu-ПСМА
Comparison of groups according to response to ¹⁷⁷Lu-PSMA

Показатель/ Parameter	Неотвтившие/ Non-responders (n=6)	Отвтившие/ Responders (n=10)	P
Возраст, медиана (IQR)/Age, median (IQR)	68,5 (65,5–70,5)	72,5 (69–75)	0,114
Интервал Ra/Lu, мес, медиана (IQR)/ Ra/Lu interval, months, median (IQR)	2,38 (2,0–3,5)	1,77 (1,5–2,3)	0,22
ПСА до Ra-223, нг/мл, медиана (IQR)/ PSA before Ra-223, ng/mL, median (IQR)	21,1 (13,5–50,6)	55,2 (22,2–75,5)	0,058
ПСА до ¹⁷⁷ Lu-ПСМА, нг/мл, медиана (IQR)/ PSA before ¹⁷⁷ Lu-PSMA, ng/mL, median (IQR)	129 (48–210)	142 (31–207)	0,635
Полный курс Ra-223/Complete course of Ra-223	5 (42 %)	7 (58 %)	1
Промежуточная терапия/Intermediate therapy	1 (33 %)	2 (67 %)	1
Комбинация с энзалутамидом/Combination with enzalutamide	0	4 (100 %)	0,233
Ответ на Ra-223/Response to Ra-223	2 (67 %)	1 (33 %)	0,62

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Пациенты, достигшие биохимического ответа на ¹⁷⁷Lu-ПСМА (снижение ПСА ≥50 %, n=10), и неотвтившие (n=6) сравнивались по основным характеристикам (табл. 4). Медиана интервала для всей когорты составила 2,0 мес (IQR 1,6–4,5). У ответивших медиана интервала – 1,77 мес, у неотвтивших – 2,38 мес (p=0,22); 8 из 10 ответивших имели интервал менее 2,5 мес, однако два пациента

с длительным интервалом (15 и 8,3 мес) также достигли ответа. Число предшествующих линий до Ra-223 у ответивших – медиана 3, у неотвтивших – 3,5–4, p=0,235. Пациенты с ≥5 линиями не ответили на ¹⁷⁷Lu-ПСМА (2 пациента). Промежуточная терапия между радионуклидными методами (3 пациента) не ограничила ответа на последующую РНТ ¹⁷⁷Lu-ПСМА. Пациенты с диффузным по-

ражением костного мозга (n=4) имели сравнимый биохимический ответ (ответили 3 из 4), но более высокую частоту гематологической токсичности (75 vs 42 %).

Для иллюстрации гетерогенности ответа приведем несколько показательных случаев.

Пациент Д. (выраженный ответ). 75 лет, радикальная простатэктомия по поводу РПЖ II ст. (T2cN0M0) выполнена в 2013 г., Глисон 7(3 + 4). Прогрессирование: метастазы в костях в 2022 г., проведено 9 курсов доцетаксела. С октября 2023 г. по февраль 2024 г. получил 5 инъекций Ra-223 с нестабильной динамикой ПСА (5,6–10,6 нг/мл). Далее гемиламинэктомия с декомпрессией нервного корешка и восстановительный период в течение 2 мес. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА после Ra-223 – разнонаправленная динамика (появление очага в правом надпочечнике, парааортальном лимфоузле). Начат прием энзалутамида. Затем 4

курса ^{177}Lu -ПСМА на фоне энзалутамида, интервал между линиями РНТ 3,5 мес. ПСА снизился с 7,2 до 0,078 нг/мл (рис. 2, 3).

Пациент М. (умеренный ответ). 65 лет, мКРРПЖ IV ст. (T3bN1M1b), Глисон 7(4 + 3). После орхэктомии (2022), 6 курсов доцетаксела и ДЛТ на кости таза – прогрессирование. На фоне 4 курсов радия-223 отмечен дальнейший рост ПСА (с 598 до >1000 нг/мл), но снижение ЩФ с 729 до 583 Ед/л. Выявлено прогрессирование по данным ПЭТ/КТ. После 6 курсов ^{177}Lu -ПСМА в комбинации с энзалутамидом – снижение ПСА до 42,9 нг/мл, уменьшение болевого синдрома, частичный ответ по ПЭТ/КТ (рис. 4).

Пациент У. (прогрессирование). 75 лет, РПЖ IV ст. (T3bN1M1b) с 2019 г., Глисон 7(3 + 4). 6 курсов доцетаксела. Прогрессирование. Апатит (снижение ПСА с 320 до 18,5 нг/мл). 7 курсов кабизитаксела. Энзалутамид (прогрессирование: ПСА

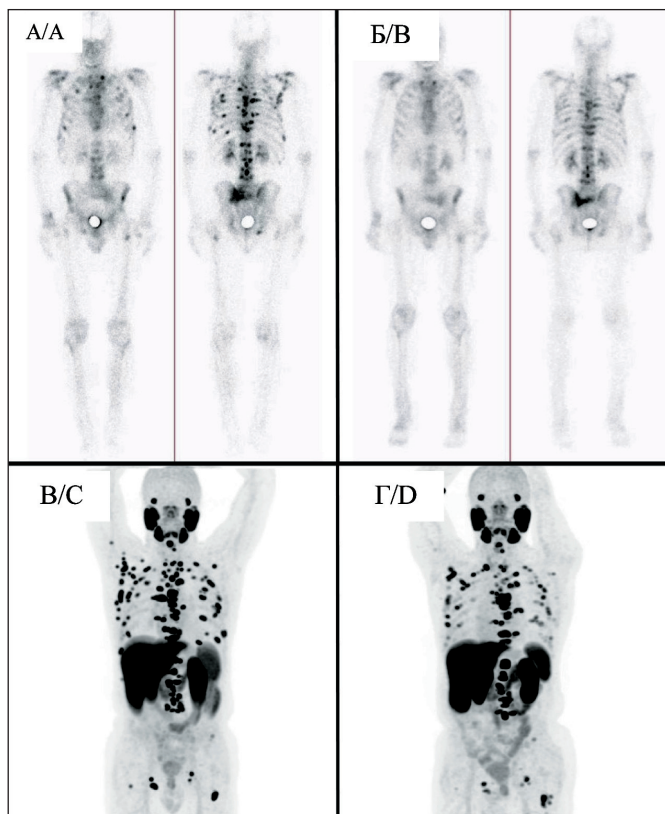


Рис. 2. Динамика заболевания на фоне терапии Ra-223:

А, Б – сцинтиграфия скелета до и после 5 введений (передняя и задняя проекции). Определяется снижение остеометаболической активности в большинстве ранее выявленных костных метастазов, новые очаги не определяются; В, Г – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 5 введений.

Определяется разнонаправленная динамика уровня накопления РФП в очагах в костях, на фоне уплотнения структуры и увеличения размеров бластических очагов по КТ, появление активного образования в правом надпочечнике, в парааортальном лимфоузле на уровне Th6.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Disease dynamics during Ra-223 therapy. А, В – bone scintigraphy before and after 5 injections (anterior and posterior views). Decreased osteometabolic activity in most previously identified bone metastases; no new lesions. С, D – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 5 injections. Mixed response: decreased tracer uptake in some bone lesions, but sclerosis and enlargement of some blastic lesions on CT; new active lesion in the right adrenal gland and para-aortic lymph node at Th6 level. Note: created by the authors

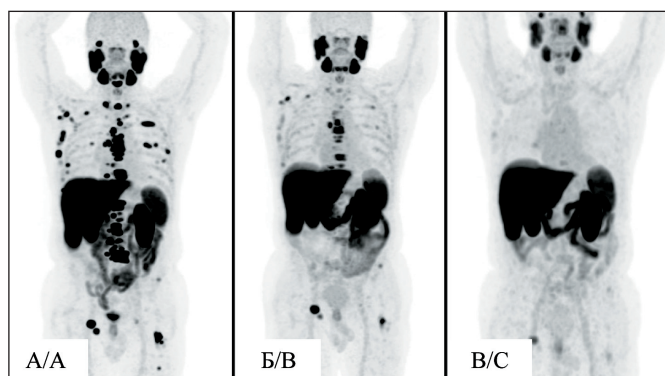


Рис. 3. Динамика заболевания на фоне терапии

^{177}Lu -ПСМА по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА:

А – до начала терапии; Б – после 2-го курса; В – после 4-го курса. Полный регресс накопления в большинстве костных очагов, регресс изменений в надпочечнике и лимфоузле.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Disease dynamics during ^{177}Lu -PSMA therapy on ^{18}F -PSMA PET/CT. А – before therapy; В – after 2 cycles; С – after 4 cycles. Complete regression of uptake in most bone lesions, regression of adrenal and lymph node involvement. Note: created by the authors

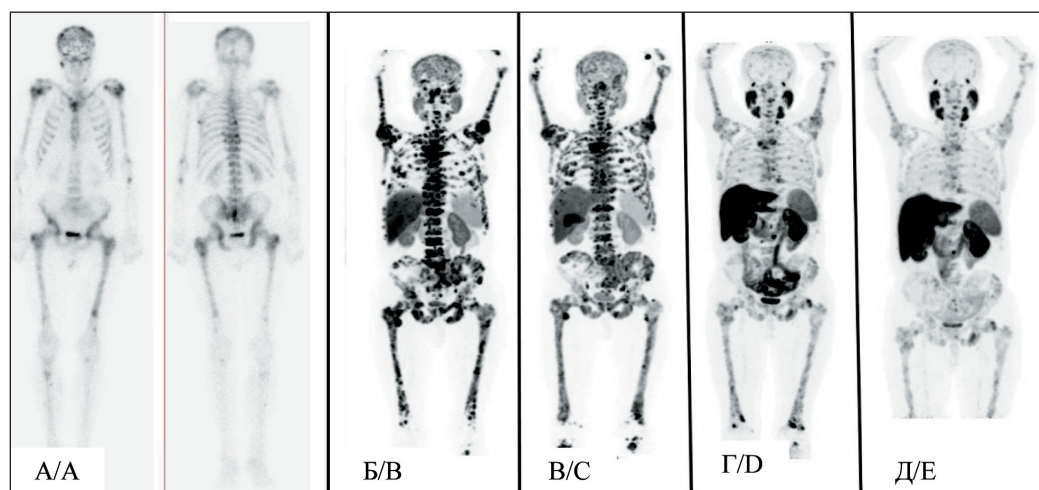


Рис. 4. Динамика заболевания на фоне терапии: А – сканирование скелета до начала терапии Ra-223 (суперскан), сканирование после терапии не было выполнено; Б, В – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 4 введений Ra-223. Отмечается увеличение опухолевой активности в тазовых, забрюшинных и надключичных лимфоузлах, снижение опухолевой активности в предстательной железе и большей части костных очагов; В, Г, Д – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до ^{177}Lu -ПСМА (В), после 2-го курса (Г), после 4-го курса (Д) появились шейные лимфоузлы справа с умеренным уровнем накопления РФП, снижение уровня накопления РФП в костных очагах. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Disease dynamics during therapy. А – bone scintigraphy before Ra-223 (superscan); post-therapy scan not available. В, С – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 4 Ra-223 injections. Increased tumor activity in pelvic, retroperitoneal, and supraclavicular lymph nodes; decreased activity in the prostate and most bone lesions. D, E, F – ^{18}F -PSMA PET/CT before ^{177}Lu -PSMA (D), after 2 cycles (E), after 4 cycles (F): new right cervical lymph nodes with moderate uptake, decreased uptake in bone lesions.

Note: created by the authors

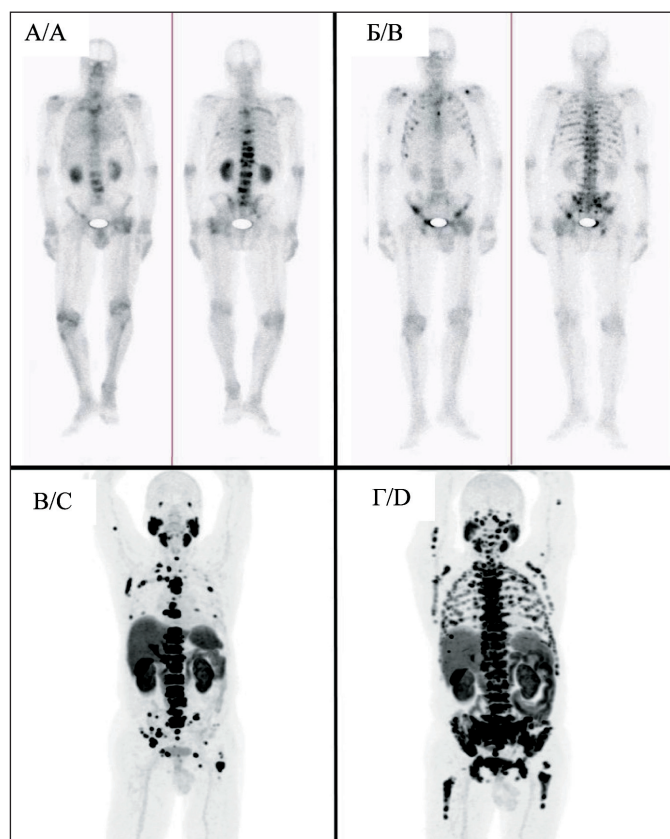


Рис. 5. Динамика заболевания на фоне терапии Ra-223: А, Б – сканирование скелета до и после 6 введений (передняя и задняя проекции). Определяется снижение остеометаболической активности, появление новых очагов; В, Г – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 6 введений. Определяется увеличение количества очагов и уровня накопления РФП в предстательной железе, появление лимфоузлов наружной подвздошной области слева, забрюшинных и внутригрудных с повышенным накоплением РФП, появление уплотнений в легких с повышенным накоплением РФП, увеличение количества очагов в костях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Disease dynamics during Ra-223 therapy. А, В – bone scintigraphy before and after 6 injections (anterior and posterior views). Decreased osteometabolic activity, appearance of new lesions. С, D – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 6 injections. Increased number of lesions and tracer uptake in the prostate; new left external iliac, retroperitoneal, and intrathoracic lymph nodes with increased uptake; new lung nodules with increased uptake; increased number of bone lesions. Note: created by the authors

с 30 до 70 нг/мл). На фоне терапии Ra-223 – рост ПСА с 99 до 533 нг/мл, по остеосцинтиграфии – смешанная динамика (снижение активности в большинстве ранее выявленных очагов, появление новых), по ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА – прогрессивное

на фоне терапии ^{177}Lu -ПСМА после 5 курсов – снижение ПСА до 16,7 нг/мл, но затем прогрессирование (рост до 56,2 нг/мл, появление новых очагов в легких и средостении по данным ПЭТ/КТ) (рис. 5, 6).

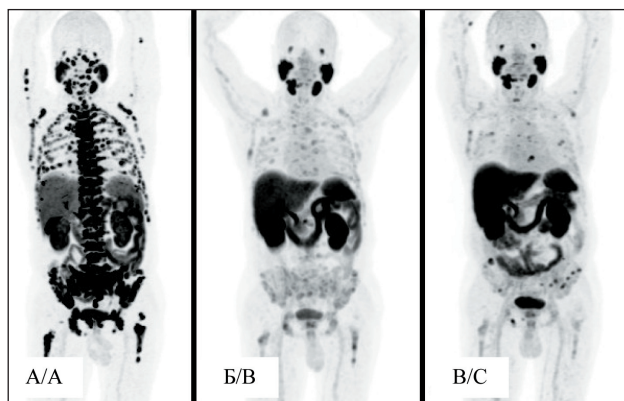


Рис. 6. Динамика заболевания на фоне терапии ^{177}Lu -ПСМА по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА: А – до начала терапии; Б – после 2-го курса – регрессия опухолевых изменений в обоих легких, внутригрудных, забрюшинных и тазовых лимфоузлах; выраженное снижение уровня накопления ^{18}F -ПСМА в костях (накопление РФП в части очагов не превышает фоновое) и в предстательной железе; В – после 4-го курса – стабилизация (с тенденцией к росту) уровня активности РФП в предстательной железе, разновекторная динамика изменений в костях со значительным увеличением уровня активности ^{18}F -ПСМА в части очагов.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Disease dynamics during ^{177}Lu -PSMA therapy on ^{177}F -PSMA PET/CT. A – before therapy; B – after 2 cycles: regression of tumor lesions in both lungs, intrathoracic, retroperitoneal, and pelvic lymph nodes; marked decrease of ^{18}F -PSMA uptake in bones (uptake in some lesions not exceeding background) and in the prostate; C – after 4 cycles: stabilization (with a tendency to increase) of tracer activity in the prostate, mixed changes in bones with a significant increase of ^{177}F -PSMA uptake in some lesions. Note: created by the authors

Обсуждение

В настоящем одноцентровом ретроспективном исследовании мы оценили эффективность и безопасность последовательного применения радия-223 (Ra-223) и ^{177}Lu -ПСМА у 16 пациентов с мКРПДЖ в клинической практике. Полученные данные позволяют предположить, что данная стратегия может быть эффективной: биохимический ответ (снижение ПСА $\geq 50\%$) на терапию ^{177}Lu -ПСМА достигнут у 68,8 % больных, радиологический ответ – у 56,3 %. Профиль безопасности оказался приемлемым, с частотой тяжелой (III степени) гематологической токсичности 12,5 %, что сопоставимо с регистрационными исследованиями.

Наши результаты согласуются с данными исследования RALU, где частота биохимического ответа на лечение ^{177}Lu -ПСМА после Ra-223 составила 42 % [3], и с исследованием VISION, в котором снижение ПСА на $\geq 50\%$ наблюдалось у 46 % пациентов в подгруппе после химиотерапии [2]. Несколько более высокий уровень ответа в нашей когорте может объясняться меньшей долей пациентов с висцеральными метастазами и более ранним началом терапии ^{177}Lu -ПСМА (медиана интервала после Ra-223 – 2,2 мес). Кроме того, в нашем исследовании 94 % пациентов ранее по-

лучали доцетаксел, что соответствует популяции VISION.

Важным наблюдением является отсутствие перекрестной резистентности между двумя радиофармпрепаратами. У 7 из 10 пациентов, у которых на фоне Ra-223 отмечалось прогрессирование (рост ПСА $\geq 50\%$ и/или радиологическое прогрессирование), последующая терапия ^{177}Lu -ПСМА привела к значимому биохимическому ответу. Это подтверждает гипотезу о различных механизмах действия: Ra-223 как альфа-излучатель индуцирует нерепарируемые двунитевые разрывы ДНК преимущественно в остеобластическом микроокружении костных метастазов [1], тогда как ^{177}Lu -ПСМА напрямую нацелен на ПСМА-позитивные опухолевые клетки независимо от их локализации. Полученные данные согласуются с выводами исследования RALU и подчеркивают биологическую обоснованность последовательного применения этих агентов [3, 4].

Интересно, что у половины пациентов наблюдалось несоответствие между динамикой ПСА, данными остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА после терапии Ra-223 . Это подчеркивает ограниченность каждого метода в отдельности и важность комплексной визуализации для оценки истинного эффекта терапии. Возможно, снижение остеобластической активности на фоне Ra-223 не всегда сопровождается адекватным противоопухолевым эффектом, что требует переключения на ПСМА-таргетную терапию при первых признаках диссоциации ответа.

Вопрос оптимального интервала между окончанием Ra-223 и началом ^{177}Lu -ПСМА остается дискуссионным. В нашем исследовании медиана интервала составила 2,2 мес, причем у 8 из 10 ответивших интервал был менее 2,5 мес. В то же время у 2 пациентов с длительными интервалами (8,3 и 15 мес) также получен выраженный ответ, что согласуется с данными RALU, где не выявлено различий в эффективности при интервале менее или более 6 мес [3]. Эти наблюдения позволяют предположить, что решение о переходе на ^{177}Lu -ПСМА должно приниматься на основе клинических и радиологических признаков прогрессирования, а не жестких временных ограничений. Близкие выводы сделаны в исследовании FRAMCAP, где медиана интервала (15 мес) также не оказывала негативного влияния на выживаемость [6].

Анализ прогностических факторов не выявил значимых различий между ответившими и не ответившими на терапию ^{177}Lu -ПСМА, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки. Пациенты с 5 и более линиями предшествующей терапии ($n=2$) не ответили на терапию ^{177}Lu -ПСМА, что согласуется с данными мультицентрового анализа G. Giannini et al. [7], где большее число предшествующих линий терапии ассоциировалось с худшими исходами. Эти наблюдения подчеркива-

ют важность своевременного применения радиолигандной терапии до развития множественной лекарственной устойчивости.

Особого внимания заслуживает подгруппа пациентов с диффузным поражением костного мозга (паттерн «суперскан», $n=4$). Несмотря на то, что исследование VISION исключало таких больных из соображений безопасности, в нашей когорте у троих из четырех наблюдался биохимический ответ на терапию ^{177}Lu -ПСМА. При этом гематологическая токсичность любой степени наблюдалась у всех пациентов ($n=4$), а тяжелая анемия (III степени) – у двух, что потребовало трансфузионной поддержки. Эти результаты согласуются с недавним консенсусным заявлением SNMMI, допускающим проведение ПСМА-терапии у пациентов с диффузным поражением костного мозга при условии тщательного мониторинга и готовности к сопроводительной терапии [4, 9]. Таким образом, отказ от лечения у этой тяжелой категории пациентов не всегда оправдан, однако требует повышенной осторожности в отношении миелотоксичности.

Безопасность последовательной терапии в нашем исследовании была приемлемой. Частота анемии III степени (12,5 %) практически идентична таковой в исследовании VISION (13 %) и исследовании RALU (15 %) [2, 3]. Ксеростомия, характерное нежелательное явление ^{177}Lu -ПСМА, наблюдалась у 18,8 % пациентов, что соответствует ожидаемой частоте (20–30 %), и в основном ограничивалась I–II степенью тяжести. Важно, что предшествующее облучение костного мозга Ra-223 не привело к кумулятивной миелосупрессии, требующей отмены терапии, что подтверждает выводы исследования RALU и других работ [3, 5, 7].

Интерес представляет сочетание ^{177}Lu -ПСМА с энзалутамидом у 4 пациентов. У всех достигнут

биохимический ответ, причем у 2 – значительный (снижение ПСА >90 %). Это согласуется с экспериментальными данными о повышении экспрессии ПСМА под действием ингибиторов андрогеновых рецепторов, что может потенцировать эффект радиолигандной терапии. Хотя наше наблюдение требует подтверждения в более крупных исследованиях, оно поддерживает концепцию комбинированных подходов, изучаемых, в частности, в протоколе ENZA-p [10].

Работа имеет ряд ограничений, присущих ретроспективным одноцентровым исследованиям: небольшой размер выборки, отсутствие контрольной группы, гетерогенность предшествующего лечения и сроков наблюдения. Отсутствие данных по общей выживаемости не позволяет сопоставить наши результаты с крупными исследованиями, однако оценка вторичных конечных точек (биохимический ответ, радиологический ответ) соответствует современным рекомендациям. Несмотря на указанные ограничения, представленная работа дополняет ограниченную базу данных по последовательному применению Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА в реальной клинической практике и подчеркивает важность индивидуального подхода к лечению пациентов с мКРПЖ.

Заключение

Последовательная терапия Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с мКРПЖ в настоящем исследовании демонстрирует высокую эффективность (68,8 % биохимического ответа) и приемлемый профиль безопасности, в том числе у пациентов с прогрессированием при терапии Ra-223. Полученные данные позволяют задуматься о целесообразности использования данной терапевтической стратегии в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosá S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johansson D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
2. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(12): 1091–1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
3. Rahbar K., Essler M., Eiber M., la Fougère C., Prasad V., Fendler W.P., Rassek P., Hasa E., Dittmann H., Bundschuh R.A., Pabst K.M., Kurtinec M., Schmall A., Verholen F., Sartor O. ^{177}Lu -Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior ^{223}Ra (RALU Study). *J Nucl Med*. 2023; 64(12): 1925–31. doi: 10.2967/jnumed.123.266125. Erratum in: *J Nucl Med*. 2024; 65(4): 650.
4. Jadvar H. Sequential and Combination Therapies of $^{223}\text{RaCl}_2$ and Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy. *J Nucl Med*. 2023; 64(12): 1932–33. doi: 10.2967/jnumed.123.266427.
5. Baumgarten J., Groener D., Nguyen Ngoc C., Mader N., Chaurasia M., Davis K., Wichert J., Chun F.K.H., Tselis N., Happel C., Grünwald F.,

Sabet A. Safety and Efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy Shortly after Failing ^{223}Ra -Dichloride. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): 557. doi: 10.3390/cancers14030557.

6. Wenzel M., Theissen L., Groener D., Kriegmair M., Graefen M., Maurer T., Salomon G., Hoeh B., Siech C., Banek S., Chun F.K.H., Mandel P. Cancer-control outcomes of Radium-223-pretreated lutetium-177-PSMA Radioligand vs. Radium-223-naïve mCRPC patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025; 52(11): 4025–32. doi: 10.1007/s00259-025-07256-5.

7. Giannini G., Kafka M., Neuwirt H., Artamonova N., Santo G.D., Virgolini I., Dotzauer R., Deiss E., Paffenholz P., Heidenreich A., Rasul S., Tsaur L., Rausch S., Einspieler H., la Fougère C., Trautwein N.F., Zattoni F., Sepulcri M., Heidegger I. Safety and Efficacy of ^{177}Lu -PSMA Therapy Following ^{223}Ra Treatment: A Retrospective Multinational Real-World Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2025; 23(1): 102260. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102260.

8. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Пронин А.И. Отечественный радиофармацевтический препарат Радия хлорид, ^{223}Ra : первый год применения в России. Реальная практика, эффективность и профиль безопасности. Возможности комбинированной терапии. *Онкоурология*. 2025; 21(4): 15–23. [Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Pronin A.I. Russian radiopharmaceutical radium chloride, ^{223}Ra : first year of use in Russia. Real practice, efficacy, and safety profile. Possibilities of combination therapy. *Cancer Urology*. 2025; 21(4): 15–23. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2025-21-4-15-23. EDN: KFVEVR.

9. Hope T.A., Antonarakis E.S., Bodei L., Calais J., Iravani A., Jacene H., Koo P.J., Morgans A.K., Osborne J.R., Tagawa S.T., Taplin M.E., Sartor O., Morris M.J. SNMMI Consensus Statement on Patient Selection

and Appropriate Use of ^{177}Lu -PSMA-617 Radionuclide Therapy. J Nucl Med. 2023; 64(9): 1417–23. doi: 10.2967/jnumed.123.265952.

10. Emmett L., Subramaniam S., Crumbaker M., Joshua A.M., Sandhu S., Nguyen A., Weickhardt A., Lee S.T., Ng S., Francis R.J., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Gedye C., Rutherford N.K., Kumar A.S.R., Pook D., Ramdave S., Nadebaum D.P., Voskoboinik M., Redfern A.D., Macdonald W., Krieger L., Schembri G., Chua W., Lin P., Horvath L., Bastick P., Butler P., Zhang A.Y., McJannett M., Thomas H., Langford A., Hofman M.S., Martin A.J., Davis I.D., Stockler M.R.;

ENZA-p Trial Investigators; Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Overall survival and quality of life with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2025; 26(3): 291–99. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00009-9.

Поступила/Received 24.03.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 19.05.2026

Принята к публикации/Accepted 17.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Николаева Екатерина Андреевна, радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7954-2560.

Синельников Матвей Михайлович, клинический ординатор отделения радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0003-8999-1217.

Крылов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8476-7879.

Рыжков Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9571-801X.

Долгушин Борис Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7185-7165.

ВКЛАД АВТОРОВ

Николаева Екатерина Андреевна: разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.

Синельников Матвей Михайлович: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Крылов Александр Сергеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование.

Рыжков Алексей Дмитриевич: общее руководство проектом, научное редактирование.

Долгушин Борис Иванович: общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7954-2560.

Matvey M. Sinelnikov, MD, Clinical Resident, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0003-8999-1217.

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

Alexey D. Ryzhkov, MD, DSc, Leading Researcher, Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Roentgenology and Radiology, Russian

Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9571-801X.

Boris I. Dolgushin, MD, DSc, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Roentgenology and Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7185-7165.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina A. Nikolaeva: study concept and design, data collection and processing, manuscript writing.

Matvey M. Sinelnikov: collection of research material, data collection and processing.

Alexander S. Krylov: critical revision with valuable intellectual input, editing.

Alexey D. Ryzhkov: general project guidance, scientific editing.

Boris I. Dolgushin: general project guidance, critical revision with valuable intellectual input.

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.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Гарданова Ж.Р., Чудаков К.В., Киселева М.В. Особенности взаимосвязи уровня тревоги и качества жизни пациенток с онкологическими заболеваниями. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 41–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-41-47

For citation: Gardanova Zh.R., Chudakov K.V., Kiseleva M.V. Features of the relationship between anxiety level and quality of life in female patients with cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 41–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-41-47

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ТРЕВОГИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ж.Р. Гарданова¹, К.В. Чудаков², М.В. Киселева³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Аннотация

Цель исследования – сравнение оценки качества жизни пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и со злокачественными новообразованиями (ЗНО) репродуктивной сферы, а также исследование эмоционального реагирования данной категории пациенток и оценка уровня тревоги, депрессии и отношения к смерти. **Материал и методы.** Исследование проводилось на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск) и отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 (г. Москва). Обследовано 118 женщин с диагнозом ЗНО молочной железы и 102 условно здоровые женщины, которые обращались с эстетической целью установки имплантов молочной железы. Выполнено клинично-психопатологическое обследование и психодиагностическое тестирование. **Результаты.** На основании корреляционного анализа по критерию ранговой корреляции Спирмена выявлена положительная корреляция интенсивности боли и социального функционирования на уровне тенденции 0,7. Аналогичная тенденция выявлена в прямой корреляции между шкалой общего состояния здоровья и шкалой психического здоровья и социального функционирования – 0,46 и 0,57 соответственно. Кроме того, выявлена обратная корреляция между показателями по шкале общего состояния здоровья и уровня тревожности $R=-0,51$. **Заключение.** У пациенток с РМЖ выявляется высокий уровень ситуативной тревожности, преобладает средней выраженности депрессия, при этом восприятие смерти является фактом, избавляющим или приближающим принятие смерти.

Ключевые слова: рак молочной железы, злокачественные новообразования, тревога, депрессия, отношение к смерти.

FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ANXIETY LEVEL AND QUALITY OF LIFE IN FEMALE PATIENTS WITH CANCER

Zh.R. Gardanova¹, K.V. Chudakov², M.V. Kiseleva³

¹Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

³A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia

Abstract

Objective: to assess the quality of life of patients with breast and reproductive system cancers, as well as to study the emotional response of these patients and evaluate the level of anxiety, depression and attitudes towards death. **Material and Methods.** The study was conducted at the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk), and the Department of Gynecological Oncology and Breast Tumors No. 2 (Moscow). A total of 118 women diagnosed with breast cancer and 102 healthy women with breast implants for aesthetic purposes were examined. A clinical and psychopathological examination combined with psychodiagnostic testing were performed. **Results.** A correlation analysis using Spearman's rank correlation criterion revealed a positive correlation between pain intensity and social functioning at a trend level of 0.7. A similar trend was found in the direct correlation between the general health scale and the mental health and social functioning scale – 0.46 and 0.57, respectively. An inverse correlation was also found between the general health scale and anxiety level scores ($R=-0.51$). **Conclusions.** Breast cancer patients exhibit high levels of state anxiety and moderate depression. However, thoughts of death frequently become a fact of life that patients eventually process to find a sense of relief and acceptance.

Key words: breast cancer, malignant neoplasms, anxiety, depression, attitudes toward death.

Введение

В текущем столетии онкологические заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности. Для пациентов весь путь терапии – это стрессовый путь, начиная от установки диагноза, планирования вариантов лечения и заканчивая в лучшем случае наступлением ремиссии и новым ожиданием появления признаков заболевания при очередном плановом исследовании.

Возможные варианты побочного действия при использовании химиотерапии или осложнения при лучевой терапии в начале лечения представляются крайне сложно. В связи с этим более 30 % пациенток испытывают тревогу при лечении ЗНО [1]. В зависимости от типа личности и уровня адаптации у женщин с РМЖ и ЗНО репродуктивной системы на разных этапах возникает разный уровень проявления тревоги. Например, после радикальной мастэктомии, овариоэктомии или экстирпации матки в первые двое суток пациентки чувствуют облегчение и даже испытывают радость, в то время как спустя месяц уже после курса химиотерапии у многих уровень тревоги возрастает [2].

Пациенткам среднего возраста важно регулярно посещать врача-онколога. При наступившей ремиссии у некоторых повышается уровень тревоги в связи с тем, что они перестали регулярно приходить в клинику. Уровень эмоционального реагирования во время лечения РМЖ и ЗНО репродуктивной сферы влияет на качество жизни. В настоящее время качество жизни женщин во время лечения ЗНО определяет их активность, ощущение социального принятия и восстановления прежних устоев своей жизни с минимальными изменениями. Качество жизни – собирательное понятие, включающее возможность функционирования человека во всех основных сферах жизни (психическая, социальная, физическая) и основанное на субъективном восприятии им своих ощущений [3].

Цель исследования – сравнение оценки качества жизни пациенток с РМЖ и с ЗНО репродуктивной сферы.

Материал и методы

Для проведения психодиагностических тестов использовалась методика «SF 36 health Status Survey», которая отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. Анкета включает в себя 8 шкал (по нумерации авторов). Физическое функционирование отражает степень ограничений, вызванных состоянием здоровья. Вторая шкала (влияние физического состояния на ролевую деятельность – работа, домашние обязанности) оценивает, мешает ли плохое самочувствие выполнять привычные функции. Третья шкала измеряет болевые ощущения: учитывается не только их сила, но и то, как интенсивность боли сказывается на способности справиться с повседневными задачами. Четвертая шкала (общая оценка здоровья) отражает восприятие человеком своего физического статуса и возможных перспектив лечения. Пятая шкала, названная жизненной активностью, показывает, насколько опрашиваемый чувствует себя бодрым и энергичным или, наоборот, уставшим и обессиленным. Шестой блок – социальное функционирование, он определяет, мешает ли физическое или эмоциональное неблагополучие нормальному общению с людьми. Седьмой раздел похож на второй, но здесь речь идет о ролевых ограничениях из-за эмоционального состояния, например из-за тревоги или подавленности. Восьмая шкала оценивает психическое здоровье: респондентки сами характеризуют свое душевное состояние, указывают на наличие тревожности, депрессивных проявлений или, напротив, положительных эмоций. Далее все перечисленные шкалы объединяются в два обобщенных показателя. Душевное

благополучие 1–4 шкалы опросника объединены в показатель физического компонента здоровья, а 5–8 шкалы – в психический компонент.

Всего обследовано 118 женщин с диагнозом рак молочной железы и 102 условно здоровые женщины, которые обращались с эстетической целью установки имплантов молочной железы. Исследование проводилось на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск) и отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 (г. Москва). Респонденты были ознакомлены с целью исследования и подписали добровольное информированное согласие. Испытуемыми в данном исследовании стали женщины в возрасте от 24 до 67 лет (средний возраст по выборке – $43,4 \pm 11,4$ года). Все женщины поступили в стационар после гистологического подтверждения диагноза и решения вопроса о радикальном методе лечения.

Психопатологическое исследование проводилось на этапе установки диагноза после получения результатов гистологического исследования в форме беседы. Психодиагностические тесты были использованы на этапе ознакомления пациента с диагнозом: шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера и Ханина, шкала оценки качества жизни SF-36, тест на выявление уровня депрессии А. Бека и шкала «Отношение к смерти» П. Вонга.

Для статистической обработки данных использовался пакет Программ SPSS Statistics. Сравнительный анализ произведен при помощи непараметрического статистического критерия U-критерия Манна–Уитни, корреляционный анализ – с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Многие пациентки проявляют разные эмоциональные реакции на определенных этапах терапии, начиная от амбулаторных сеансов лучевой терапии, проводимой в дневном стационаре химиотерапии, и, наконец, на сложном стационарном этапе при хирургическом вмешательстве, что требует определенного психологического настроя, возможно, проведения самой операции при учете соматического состояния пациентов. Многие женщины начинают говорить о том, что они теряют «женственность», «свой гендер», «привлекательность», «свою грудь как символ уверенности и символ женского начала». Многие женщины обсуждают, каким образом изменится отношение окружающих к ним после операции, когда об этом станет известно. Социальный аспект важен женщинам всех возрастов, но в большей степени женщинам репродуктивного возраста [4]. Отдельную категорию составляют беременные, у которых выявляется онкологическое заболевание, и женщины в послеродовом периоде,

которые кормят ребенка грудным молоком. Некоторые из них начинают откладывать операцию, что может привести к метастазированию.

Тип реагирования на болезнь может быть разным и дифференцируется в зависимости от типа личности, механизмов психологической защиты, наличия семьи, возможной помощи от окружающих, восприятия внутренней картины болезни. Для многих выполняемая социальная роль остается на первом месте, и возможность сохранить работоспособность, рабочее место и остаться для всех с привычным типом поведения является основополагающей. После того как наступает фаза принятия онкологического заболевания, многие пациенты переоценивают свои цели и потребности и на первое место начинают ставить собственную жизнь, а не потребности окружающих. Многим пациентам свойственна позиция «спасателя», когда, вопреки собственным нуждам, они помогали окружающим до болезни, желая получить похвалу и положительную оценку.

Многие авторы рассматривают тип реагирования на установку диагноза в зависимости от типа воспитания в детстве, от механизмов психологической защиты, от привычных индивидуально-личностных установок, возможности открыто проявлять свои эмоции и отсутствия вариантов проявлять состояние «выученной беспомощности». Чем больше пациент получает поддержки от окружающих: имеет семью, сослуживцев, сохраняет двигательную активность и занимается спортом, тем более адаптивно он сможет справиться с фазой принятия диагноза и болезни. Роль социального фактора остается одним из важных аспектов для изучения и оценки в процессе формирования внутренней картины болезни, принятия заболевания, а также формирования механизмов психосоматического реагирования, которые могут иметь истоки в травматическом характере самого заболевания, особенностях методов лечения для конкретного пациента.

Многие пациенты по-разному реагируют на один и тот же метод лечения, но результат лечения невозможно спрогнозировать. В связи с этим необходимо учитывать формирование психосоматического пути реагирования личности на болезнь, и изучение личностного характера реакции на заболевание является чрезвычайно актуальным. В связи с актуальностью темы сформулированы следующие задачи: провести оценку уровня выраженности тревоги, депрессии и особенности вариантов реагирования на понятие смерти у пациентов исследуемой группы.

По результатам оценки теста Спилбергера–Ханина у 36 % женщин исследуемой группы с РМЖ выявлен очень высокий показатель ситуативной тревожности, у 42 % – высокий показатель ситуативной тревожности, у 22 % – средний уровень ситуативной тревоги. Личностная тревожность

Результаты по опроснику «Качество жизни»
Results of the Quality of Life questionnaire

Название шкалы/ Name of the scale	КГ, среднее значение/ KG, average value	ЭГ, среднее значение/ EG, average value	КГ, средний ранг/ KG, middle rank	ЭГ, средний ранг/ EG, middle rank	Манна– Уитни показатель/ Mann– Whitney test	Уровень значимости/ Level of significance
PF – Physical Functioning (физическое функционирование)	80,12	66,73	36,62	25,71	587,6	0,005
GH – General Health (общее состояние здоровья)	74,42	56,23	34,62	27,21	579,2	0,015
MH – Mental Health (психологическое здоровье)	64,39	54,76	32,89	28,64	554,6	0,052
RF – Role-Physical (ролевое функционирование)	49,16	43,56	36,56	23,36	582,3	0,016

Примечания: показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 – это максимальное качество жизни (полное здоровье); таблица составлена авторами.

Notes: the scores on each scale range between 0 and 100, with 100 representing the highest quality of life (full health); created by the authors.

распределена следующим образом: очень высокая – у 21 %, высокая – у 39 %, средние значения – у 23 %, низкий уровень этого показателя – у 17 %. В группе контроля были выявлены следующие показатели уровня ситуативной тревожности: высокий уровень – у 23 %, средний уровень – у 28 %, низкий уровень – у 49 %. Личностная тревожность в группе контроля: высокий уровень – у 16 %, средний – у 32 %, низкий уровень – у 52 %.

Результаты тестирования испытуемых по методике «Опросник SF-36» приведены в табл. 1. По шкалам физического функционирования и общего состояния здоровья средние показатели значимо выше в группе здоровых женщин. По шкале интенсивности боли показатели в исследуемой группе значимо выше, что очевидно негативно сказывается на выполнении повседневных обязанностей, возможности полноценно заниматься спортом и приводит к ограничениям в интимной близости из-за усиления болевых проявлений.

Средние показатели по шкале психического здоровья значимо выше в группе здоровых женщин. В исследуемой группе выявляется лабильность эмоциональных проявлений аффективного уровня в форме тревожно-депрессивной симптоматики, что характеризует психическое состояние женщин исследуемой группы как более неблагоприятное по сравнению с контрольной группой. На основании корреляционного анализа с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена выявлена положительная связь между интенсивностью боли (SF36) и социальным функционированием ($R=0,53$; $p<0,05$), а также положительная связь интенсивности боли и социального функционирования на уровне тенденции ($R=0,7$; $p=0,068$). Аналогичная тенденция обнаружена для прямой корреляции между шкалой общего состояния здоровья и шкалой психического здоровья с социальным

функционированием: $R=0,46$ ($p<0,05$) и $R=0,57$ ($p<0,05$) соответственно. Кроме того, выявлена обратная корреляция между показателями по шкале общего состояния здоровья и уровнем тревожности ($R=-0,51$; $p<0,05$). Психическое здоровье является одним из важных факторов безрецидивного выживания [5].

Важное влияние на функционирование и самочувствие пациентов с онкозаболеванием оказывают социальные связи, семейные отношения, бытовая устроенность, образ жизни, смена сферы работы [6]. Н.А. Осипова и соавт. [7] определяют качество жизни пациентов в зависимости от их физической активности, режима труда и отдыха, продолжительности сна и принимаемой химиотерапии с положительным эффектом. Однако заболевание само по себе приводит к пересмотру жизненных целей, интересов, потребностей, социальных установок. У многих пациентов сама постановка диагноза формирует тревожно-фобическое расстройство. Другая часть пациентов сохраняет свои прежние цели и интересы, оставляя для себя на приоритетном положении свои базовые интересы. В нашем исследовании у пациенток исследуемой группы с РМЖ выявлялся высокий уровень личностной и ситуативной тревожности. При этом выявилась обратная взаимосвязь с уровнем общего здоровья и уровнем тревожности. Пациентки, склонные к тревожному типу реагирования, начинают относиться к себе, а также к проявлениям и ощущениям со стороны организма с повышенным беспокойством.

По шкале депрессии А. Бека у 52 % женщин исследуемой группы выявлен легкий уровень этого показателя – 16,8 баллов, по сравнению с группой здоровых пациенток – 12,6 баллов у 84 % женщин (U-критерия Манна–Уитни – 76,5, $p<0,01$). В группе с РМЖ у 32 % женщин выявлен средний уровень депрессии (24,4 балла), у 1 % женщин

Таблица 2/Table2

Показатели теста «Отношения к смерти» пациенток с РМЖ
Indicators of the “Attitudes to Death” test in patients with breast cancer

Показатели/Indicators	ЭГ, баллы/ Breast cancer, points	КГ, баллы/ Control group, points	p
Страх смерти/Fear of death	35,36	28,68	<0,01
Избегание темы смерти/Avoidance of the topic of death	18,92	18,89	
Нейтральное принятие/Neutral acceptance	21,41	21,04	
Приближающее принятие смерти/ Approaching acceptance of death	41,62	33,06	<0,01
Избавляющее принятие (смерть как освобождение от проблем)/ Relieving acceptance (death as liberation from problems)	16,84	9,12	<0,01

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

выявлена тяжелая депрессия (29,1 балла), в то время как в контрольной группе средний и тяжелый уровни не отмечены. Большинство женщин в группе здоровых не проявляли признаков, характерных для депрессии, и по шкале Бека они были в пределах до 13 баллов. Анализ статистических различий с помощью U-критерия Манна–Уитни подтвердил, что между результатами обеих групп выборки существует значимая разница: пациентки исследуемой группы с РМЖ более часто проявляли депрессивные реакции в сравнении с женщинами контрольной группы того же возраста.

Для анализа отношения пациенток к смерти использовалась методика «Отношение к смерти» П. Вонга (табл. 2). Наиболее высокие показатели по тесту «Отношение к смерти» выявлены по шкале страха смерти. Сам диагноз, впервые поставленный пациенткам, вызывает экзистенциальные состояния. Многие начинают менять иерархию потребностей в жизни, воспринимать свою жизнь по-новому, также меняется реакция близких на факт наличия болезни. Многие женщины опасаются предстоящих этапов лечения, и принятие смерти для некоторой части пациенток является одним из факторов приближения к свободе от тяжелых моментов терапии и периодов восстановления после лучевой или химиотерапии. Шкала «избавляющее принятие» значимо отличалась по показателям у пациенток с РМЖ. Отдельные категории пациенток, которым было отказано в лечении и для которых эффективность химиотерапии была минимальна, воспринимали приближающуюся смерть как избавление самих себя и окружающих от бремени болезни.

На первом этапе, когда пациенты узнают о заболевании, уровень тревоги начинает возрастать, что важно в связи с принятием дальнейшей тактики терапии. В исследуемой группе с РМЖ у 36 % пациенток выявлен очень высокий уровень ситуативной тревоги, у 42 % пациенток – высокий. У трети пациенток исследуемой группы выявлялся средний уровень депрессии. У онкологических больных

наблюдается сильный страх смерти – 76,71 %. Пациентки исследуемой группы испытывали страх при мысли о смерти и беспокоились о том, что может произойти после нее, как воспринимать приближающийся момент смерти. Некоторые из них (45 %) боятся самого момента смерти, поскольку он может быть связан с болью, удушьем и другими пугающими ощущениями. Страх смерти также выявлялся как в исследуемой группе, так и в контрольной – у 74 и 62 % соответственно.

Онкологические больные и здоровые люди той же возрастной группы практически в равной степени склонны как избегать темы смерти, так и относиться к ней нейтрально. Соответственно, часть испытуемых старается избегать разговоров и мыслей о смерти, чтобы уменьшить чувство страха, вызванное такими разговорами и мыслями, и не осознавать приближения смерти. В то же время часть испытуемых демонстрирует уверенность в том, что смерть – неотъемлемая часть жизни. Такие испытуемые стараются принять смерть как одно из неизменных явлений жизни, стремясь прожить отведенное им время как можно лучше, что совпадает с данными других исследователей [8].

Среди онкологических больных в выборке выявлен более высокий уровень принятия приближающейся смерти. Мы предполагаем, что это связано с тяжелым заболеванием, которое заставляет некоторых пациенток с РМЖ (35 %) думать о смерти и пытаться найти какое-то утешение, что-то позитивное в текущей ситуации – например, приближающуюся встречу с близкими после смерти, жизнь после смерти и т. д.

Наконец, избавление от принятия смерти, то есть восприятие смерти как освобождение от проблем, слабо выражено в обеих группах – 21 %. Тем не менее онкологические больные значительно чаще воспринимают смерть как избавление от физических или психологических страданий по сравнению со здоровыми людьми [9]. В ходе корреляционного анализа была выявлена тенденция к положительной связи показателей личностной

тревожности со шкалой высокого уровня депрессии, а также шкал принятия смерти и избавляющее принятие ($p=0,01$).

Заключение

У пациенток с РМЖ значимо преобладают высокие уровни ситуативной и личностной тревожности по сравнению со здоровыми женщинами ($p<0,01$). Качество жизни по опроснику SF-36 в исследуемой группе значимо ниже по физическому, ролевому и психическому компонентам; интенсивность боли выше, что ограничивает повседневную активность. Выявлены прямые корреляции между болью, социальным функционированием и психическим здоровьем, а также обратная связь между общим состоянием здоровья и уровнем тревожности ($p<0,05$). Депрессивные ре-

акции (по шкале Бека) встречаются у большинства онкопациентов, тогда как в контрольной группе они отсутствуют ($p<0,01$). Отношение к смерти у больных РМЖ отличается более высоким страхом и принятием (приближающим и избавляющим) по сравнению со здоровыми женщинами ($p<0,01$). Полученные данные подтверждают необходимость психологической поддержки и коррекции тревожно-депрессивных состояний в комплексной терапии РМЖ. В настоящее время вопросы психоэмоционального состояния онкологических больных стали особенно актуальны. Рак, как и все другие тяжелые заболевания, вызывает у многих пациентов сильный психологический стресс. Негативные эмоции и отчуждение, связанные с психологическим стрессом, могут усугубить течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Блудов А.Б., Бородин М.Е., Боженко В.К., Бурдина И.И., Волченко Н.Н., Добровольская Н.Ю., Запирова С.Б., Ермошкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Киселев В.И., Кочергина Н.В., Кудинова Е.А., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Микущин С.Ю., Музжнек Е.Л., Прокопенко С.П., Рожкова Н.И., Хмелевский Е.В., Якобс О.Э. Маммология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М., 2021. 384 с. [Bludov A.B., Borodina M.E., Bozhenko V.K., Burdina I.I., Volchenko N.N., Dobrovolskaya N.Yu., Zapirova S.B., Ermoshchenkova M.V., Zikiryakhodjaev A.D., Kiselev V.I., Kochergina N.V., Kudinova E.A., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin S.Yu., Muizhnek E.L., Prokopenko S.P., Rozhkova N.I., Khmelevsky E.V., Jacobs O.E. Mammology: national guidelines. Ed. Of A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. Moscow, 2021. 384 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9704-6128-0. doi: 10.33029/9704-6128-0-MAM-2021-1-384. EDN: LIWARE.
2. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Руководитель рабочей группы Р.М. Палтуев. Авторы дополнений: С.В. Вторушин, В.А. Горбунова, С.М. Демидов, И.В. Колядина, В.В. Родионов, В.В. Семиглазов, О.П. Трофимова. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C50. Российское общество онкоммаммологов, 2026. [Gold standard for prevention, diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients with breast cancer. R.M. Paltyuev – Head of the working group. Authors of additions: S.V. Vtorushin, V.A. Gorbunova, S.M. Demidov, I.V. Kolyadina, V.V. Rodionov, V.V. Semiglazov, O.P. Trofimova. Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: C50. Russian Society of Oncomammalogists, 2026. (in Russian)].
3. Лунькова М.Н., Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Киселева М.В. Паллиативная помощь при местнораспространенном раке молочной железы. Клинический пример. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4(12): 41–45. [Lunkova M.N., Denisov M.S., Litvyakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Kiseleva M.V. Palliative Care for Locally Advanced Breast Cancer. Clinical Example. Clinical Review for General Practice. 2023; 4(12): 41–45. (in Russian)]. doi: 10.47407/kz2023.4.12.00329. EDN: WZWZTC.
4. Пушкарёв А.В., Галеев М.Г., Пушкарёв В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития. Уральский медицинский журнал. 2022; 21(5): 128–37. [Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Tursumetov D.S., Mukhametdinov M.R. Benign breast tumors and risk factors for their development. Ural Medical Journal. 2022; 21(5): 128–37. (in Russian)]. doi:10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137. EDN: IMUTQB.
5. Драпкина О.М., Каприн А.Д., Алмазова И.И., Дроздова Л.Ю., Иванова Е.С., Рожкова Н.И., Рубцова Н.А., Хайлова Ж.В., Шепель Р.Н. Скрининг злокачественных новообразований молочной железы в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. 2024; 1(1): 63–80. [Drapkina O.M., Kaprin A.D., Almazova I.I., Drozdova L.Yu., Ivanova E.S., Rozhkova N.I., Rubtsova N.A., Khailova J.V., Shepel R.N. Screening of malignant neoplasms of the breast as part of the medical examination of certain groups of the adult population. Guidelines. Primary Health Care (Russian Federation). 2024; 1(1): 63–80. (in Russian)]. doi: 10.15829/3034-4123-2024-5. EDN: VXFVHX.
6. Киселева М.В., Денисов М.С., Лунькова М.Н., Жарикова И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д., Литвякова Е.В., Петров В.А. Реабилитация больных раком молочной железы после радикального лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4(12): 46–50. [Kiseleva M.V., Denisov M.S., Lunkova M.N., Zharikova I.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Litvyakova E.V., Petrov V.A. Rehabilitation of patients with breast cancer after radical treatment. Clinical review for general practice. 2023; 4(12): 46–50. (in Russian)]. doi: 10.47407/kr2023.4.12.00330. EDN: NFHOAF.
7. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии М., 1998. 184 с. [Osipova N.A., Novikov G.A., Prokhorov B.M. Chronic Pain Syndrome in Oncology. Moscow, 1998. 184 p. (in Russian)]. ISBN: 5-225-02762-8.
8. Shakeri B., Abdi K., Bagi M., Dalvand S., Shahriari H., Sadeghi S., Ghanei Gheshlagh R. A Systematic Review and Meta-analysis of Death Anxiety Among Iranian Patients With Cancer. Omega (Westport). 2024; 89(1): 247–58. doi: 10.1177/00302228211070400.
9. Mohapatra S., Iqbal A., Ansari M.J., Jan B., Zahiruddin S., Mirza M.A., Ahmad S., Iqbal Z. Benefits of Black Cohosh (Cimicifuga racemosa) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15(3): 278. doi: 10.3390/ph15030278.

Поступила/Received 02.04.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 08.05.2026

Принята к публикации/Accepted 15.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гарданова Жанна Робертовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психотерапии факультета клинической психологии и социальной работы, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2941-7620. Researcher ID (WOS): AAT-9579-2020. Author ID (Scopus): 35773264500. ORCID: 0000-0002-9796-0846.

Чудаков Кирилл Викторович, аспирант кафедры психотерапии, ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (г. Москва, Россия).

Киселева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3283-5745. Author ID (Scopus): 56358076600. ORCID: 0000-0001-8464-1726.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гарданова Жанна Робертовна: разработка концепции и дизайна научной работы, написание и редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чудаков Кирилл Викторович: сбор и обработка данных, обзор литературы, обработка результатов исследования, подготовка иллюстративного материала.

Киселева Марина Викторовна: общее руководство проектом, анализ научной работы, научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Zhanna R. Gardanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychotherapy, Faculty of Clinical Psychology and Social Work, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAT-9579-2020. Author ID (Scopus): 35773264500. ORCID: 0000-0002-9796-0846.

Kirill V. Chudakov, Postgraduate, Department of Psychotherapy, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia).

Marina V. Kiseleva, MD, DSc, Head of the Department of Gynecological Oncology and Breast Tumors No. 2, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 56358076600. ORCID: 0000-0001-8464-1726.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna R. Gardanova: study conception and design, drafting of the manuscript, writing and editing of the manuscript, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Kirill V. Chudakov: collection and processing of data, literature review, processing of research results, preparation of illustrated material.

Marina V. Kiseleva: general management of the project, analysis of the scientific work, scientific editing, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper research and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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.

Voluntary informed consent

All patients signed written informed consent for publication of their data in a medical journal, including its electronic version.

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-48-56
УДК: 618.146-006.6:577.21



Для цитирования: Простакишина Е.А., Трущук Ю.М., Казакова А.Д., Ямщиков П.С., Козлова П.К., Фатеева С.В., Ларионова И.В., Чернышова А.Л., Денисов Е.В. Молекулярные особенности прогрессирования рака шейки матки I–II стадии. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 48–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-48-56
For citation: Prostakishina E.A., Trushchuk Yu.M., Kazakova A.D., Iamshikov P.S., Kozlova P.K., Fateeva S.V., Larionova I.V., Chernyshova A.L., Denisov E.V. Molecular features associated with progression of stage I–II cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 48–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-48-56

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ I–II СТАДИИ

Е.А. Простакишина¹, Ю.М. Трущук¹, А.Д. Казакова², П.С. Ямщиков¹,
П.К. Козлова¹, С.В. Фатеева^{1,3}, И.В. Ларионова^{1,2}, А.Л. Чернышова^{4,5},
Е.В. Денисов¹

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

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

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

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52

Аннотация

Введение. Эффективность лечения рака шейки матки (РШМ) I–II стадии остается недостаточно высокой из-за риска прогрессирования заболевания, что затрудняет выбор оптимальной тактики лечения и обуславливает необходимость поиска прогностических маркеров. **Цель исследования** – выявление особенностей и маркеров прогрессирования РШМ I–II стадии. **Материал и методы.** Проведены анализ клинико-морфологических характеристик и полнотранскриптомное секвенирование; валидация результатов выполнена с использованием общедоступных данных из базы Атласа генома рака. **Результаты.** У больных с прогрессированием РШМ выявлена активация онкогенных (TNF- α через NF κ B, PI3K/AKT/mTOR и MTORC1, KRAS), метаболических (окислительное фосфорилирование, гликолиз и гипоксия) и иммунных (TGF- β , ответ на INF γ , INF α и IL2/STAT5) сигнальных путей, а также сигналинга фазы G2/M клеточного цикла посредством регуляции активности мишеней транскрипционных факторов E2F и MYC. Выявлено повышение экспрессии гена *ITGA6* в опухолях пациенток с прогрессированием заболевания по сравнению со случаями с локализованным процессом. **Заключение.** Прогрессирование РШМ I–II стадии обусловлено комплексом пролиферативных, метаболических и иммуносупрессивных факторов, при этом *ITGA6* является потенциальным прогностическим маркером данного заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, экспрессия генов, сигнальные пути, *ITGA6*, прогрессирование.

MOLECULAR FEATURES ASSOCIATED WITH PROGRESSION OF STAGE I–II CERVICAL CANCER

E.A. Prostakishina¹, Yu.M. Trushchuk¹, A.D. Kazakova², P.S. Iamshikov¹,
P.K. Kozlova¹, S.V. Fateeva^{1,3}, I.V. Larionova^{1,2}, A.L. Chernyshova^{4,5},
E.V. Denisov¹

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

²National Research Tomsk State University
36, Lenina St., Tomsk, 634050, Russia

³Siberian State Medical University
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁴E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
52, Krasny prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Background. The treatment efficacy of stage I–II cervical cancer (CC) remains suboptimal due to the risk of recurrence and metastasis, which complicates the selection of optimal treatment strategies and necessitates the search for prognostic markers. **This study aimed to** identify molecular characteristics and markers associated with progressive stage I–II CC. **Material and Methods.** Clinical and morphological analyses and whole-transcriptome sequencing were performed, and publicly available data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were used to validate the sequencing results. **Results.** Patients with progressive disease demonstrated activation of oncogenic (TNF- α via NF- κ B, PI3K/AKT/mTOR, mTORC1, and KRAS), metabolic (oxidative phosphorylation, glycolysis, and hypoxia), immune (TGF- β , responses to IFN γ and IFN α , and IL2/STAT5), and G2/M cell cycle (through regulation of the E2F and MYC transcription factor targets) signaling pathways. The *ITGA6* gene expression level was higher in tumors from patients with cervical cancer progression than in patients without cancer progression. **Conclusion.** The progression of stage I–II cervical cancer is driven by a complex interplay of proliferative, metabolic, and immunosuppressive factors, with *ITGA6* identified as a potential marker.

Key words: cervical cancer, gene expression, signaling pathways, *ITGA6*, progression.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 8-е место среди злокачественных новообразований в мире и 9-е место среди причин смертности от рака [1]. Наиболее часто РШМ выявляется в возрасте до 45 лет (43 % всех случаев), а в возрастной группе до 40 лет – в 28–30 % случаев [2, 3]. При этом показатели 5-летней выживаемости варьируются от 15 до 80 % и напрямую зависят от стадии заболевания [4].

Стандартом лечения ранних стадий РШМ является радикальная операция, в том числе в сочетании с химиотерапией. При невозможности хирургического лечения применяется лучевая терапия в самостоятельном виде или в условиях радиомодификации [5, 6]. Однако выбор оптимальной лечебной тактики для пациенток с РШМ I–II стадии остается сложной задачей, зависящей от распространенности процесса и факторов риска прогрессирования [7]. Так, в течение 2 лет после лечения наблюдается высокий риск местных рецидивов и гематогенных метастазов [8, 9], что стимулирует поиск новых биологических маркеров, позволяющих предсказывать эффективность

лечения и прогнозировать исход заболевания. Большинство ранее проведенных исследований основано на иммуногистохимическом анализе [10–12] и изучении генных сигнатур. Выявлены 3 иммунных подтипа РШМ, различающихся между собой по прогнозу [13], гены *SERPINE1*, *TNF*, *CA9*, *SAMK2A*, *CYBB*, *IL1A* и *IL1B*, ответственные за неблагоприятный исход РШМ, и сигнатура из 16 генов, позволяющая стратифицировать больных на группы высокого и низкого риска прогрессирования [14–16]. Однако эти и многие другие маркеры не внедрены в клиническую практику из-за отсутствия воспроизводимости и недостаточной эффективности [17].

Цель исследования – выявление особенностей и маркеров прогрессирования РШМ I–II стадии.

Материал и методы

В исследование включено 103 пациентки с диагнозом РШМ стадии IA–IIB (T1a–2bN0M0), которым на первом этапе выполнено радикальное хирургическое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Средний возраст составил

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические параметры больных РШМ I–II стадии
Clinicopathological parameters of patients with stage I–II cervical cancer

Показатель/Parameter		Число пациенток/ Number of patients	Доля пациенток, [95 % ДИ]/ Proportion, [95 % CI]
Гистологический тип/ Histological type	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	5	4,9 % [0,7 %; 9,1 %]
	Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	98	95,1 % [91,0 %; 99,3 %]
Возраст, лет/ Age, years	18–44	53	51,5 % [41,8 %; 61,1 %]
	45–59	30	29,1 % [20,4 %; 37,9 %]
	60–74	20	19,4 % [11, 8 %; 27,1 %]
Нарушения цикла/Menstrual irregularities		30	29,1 % [20,4 %; 37,9 %]
Боли/Pain		38	36,9 % [27,6 %; 46,2 %]
Кровянистые выделения/Vaginal discharge		64	62,1 % [52,8 %; 71,5 %]
Эрозия шейки матки/Cervical erosion		72	69,9 % [61,0 %; 78,8 %]
Осложнения лечения/Treatment complications		18	17,5 % [10,1 %; 24,8 %]
Прогрессирование/Progressive disease		10	9,7 % [4,0 %; 15,4 %]
Распределение по стадиям/ Stage distribution	IA1	8	7,8 % [2,6 %; 12,9 %]
	IA2	10	9,7 % [4,0 %; 15,4 %]
	IIb1	45	43,7 % [34,1 %; 53,3 %]
	IIb2	40	38,8 % [29,4 %; 48,3 %]
Пятилетняя безреци- дивная кумулятивная выживаемость/ 5-year disease-free cumulative survival	IA	91,7 %	
	IB	87,7 %	
	IIA	89 %	
	IIb	84 %	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

47,0 ± 12,0 лет. Морфологический вариант опухоли определялся в соответствии с Международной классификацией РШМ [18]. На основании гистологического исследования операционного материала и практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по РШМ [19] пациентки стратифицировались по группам риска прогрессирования для индивидуализации тактики лечения. Больным высокого и промежуточного риска (n=64) в послеоперационном периоде проводилась адъювантная химиолучевая терапия в стандартном режиме с РОД 2 Гр 5 дней в нед до СОД 44–48 Гр и в виде внутриволостной лучевой терапии с РОД 5 Гр 2 дня в нед до СОД 50 Гр. Одновременно с лучевой терапией больным проводилось внутривенное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² 1 раз в нед. Выполнялась оценка эффективности лечения, частоты и сроков появления рецидивов и метастазов. Для анализа отдаленных результатов прослеживались исходы лечения в течение 5 лет. Клинико-морфологическая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Формалин-фиксированные парафин-залитые (FFPE) образцы первичной опухоли, полученные при выполнении хирургического лечения и гистологически верифицированные, использовались для полнотранскриптомного секвенирования. Тотальную РНК выделяли из FFPE образцов первичной опухолевой ткани (n=8) с использованием набора SKYprep RNA Pure FFPE Kit (Skygen, Россия) со-

гласно стандартному протоколу. Выделенную РНК использовали для подготовки кДНК-библиотек с помощью набора VANTHS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай). Подготовленные библиотеки секвенировали на платформе Genolab M (GeneMind Biosciences, Китай) в режиме одноконцевого прочтения по 75 нуклеотидов.

Валидация результатов секвенирования проводилась с помощью публично доступных данных секвенирования РНК 7 пациенток с прогрессированием заболевания (рецидив, метастазирование или плохой исход) и 4 пациенток без прогрессирования заболевания (T1a–2bN0M0), полученных из Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA; <https://www.cancer.gov/tcga>). Идентификация дифференциально-экспрессирующихся генов (ДЭГ) была выполнена с использованием пакета DESeq2 в среде R с пороговыми значениями |log2FC|≥1 и p.adj<0,05.

Контроль качества секвенирования РНК проводили с помощью программных пакетов FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>) и MultiQC [20]. Картирование прочтений на референсный геном GRCh38 проводили при помощи программы STAR [21]. Количественную оценку экспрессии генов выполняли при помощи HTSeq-count [22]. Анализ дифференциальной экспрессии проводили с помощью пакета DESeq2 в среде R с пороговыми значениями |log2FC|≥0,75

Таблица 2/Table 2

Гены, ассоциированные с прогрессированием РШМ I–II стадии

Genes associated with stage I–II cervical cancer progression

Ген/Gene	Log2FC	Stat	p	p.adj
Гиперэкспрессия/Upregulation				
<i>ITGA6</i>	3,327	4,492	7,05E-06	0,004
<i>IFI44L</i>	3,433	4,279	1,87E-05	0,006
<i>LAMC2</i>	3,584	4,009	6,1E-05	0,010
<i>SH3RF2</i>	2,385	3,946	7,96E-05	0,011
<i>DDIT4</i>	5,231	3,936	8,3E-05	0,012
Гипоэкспрессия/Downregulation				
<i>PCDH10</i>	-3,707	-4,523	6,11E-06	0,004
<i>UGT3A2</i>	-4,044	-4,722	2,34E-06	0,003

Примечания: Log2FC – логарифм кратности изменения уровня экспрессии генов между больными с и без прогрессирования заболевания; Stat – значение статистического теста Вальда; p.adj – p-значение, скорректированное на множественные сравнения методом Бонферрони для одновременного тестирования дифференциальной экспрессии всех анализируемых генов (n=1035); таблица составлена авторами.

Notes: Log2FC, log2 fold change in gene expression levels between patients with and without disease progression; Stat, Wald test statistic value; p.adj, p-value adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni method for simultaneous testing of differential expression across all analyzed genes (n=1035); created by the authors.

и $p.adj < 0,05$ [23]. Для функционального аннотирования ДЭГ использовали анализ обогащения сигнальных путей fgsea [24] на основе базы данных Hallmark gene sets. Визуализацию результатов осуществляли с помощью пакетов ggplot2, pheatmap и онлайн-платформы Phantasus. Различия принимались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и на уровне тенденции при $p \leq 0,1$.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы STATISTICA 12 (StatSoft, США). Статистическую значимость различий между группами по качественным признакам (гистологический тип опухоли, наличие клинических симптомов, осложнения лечения, прогрессирование заболевания) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона для сравнения абсолютных частот. Для относительных частот качественных признаков рассчитывали 95 % доверительные интервалы методом Вальда. Оценку безрецидивной выживаемости проводили с использованием лог-рангового теста (log-rank test) для сравнения кривых выживаемости между группами, а также критерия χ^2 для сравнения множественных групп. Расчет выживаемости проводился на пятый год после проведения операции с учетом цензурированных данных (пациентки, выбывшие из-под наблюдения). Пятилетняя безрецидивная выживаемость рассчитана как наблюдаемая доля выживших пациенток на момент достижения 5-летнего рубежа наблюдения. Продолжительность безрецидивной жизни исчисляли в месяцах с момента проведения операции до времени последнего посещения пациенткой онколога или до выявления исхода (прогрессирование заболевания в виде развития гематогенных метастазов) на этапах динамического наблюдения. Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 60 мес. Для всех видов анализа различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинических данных выявлено, что жалобы на болевой симптом были у 38 (36,9 %), кровянистые выделения из половых путей – у 64 (62,7 %), а эрозия шейки матки – у 72 (69,9 %) больных. Пятилетняя выживаемость составила 85,4 %, медиана общей выживаемости – 57 мес. Значимых корреляций между симптомами (эрозия, боли, кровотечения) и прогнозом заболевания не выявлено. Количество беременностей, родов и абортов также не влияло на исход лечения. Не выявлено значимых различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от объема лечения, который определялся клинико-морфологическими параметрами (стадия заболевания, размер опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, гистотип опухоли). Полученные данные лишний раз подчеркивают необходимость выявления маркеров прогнозирования риска рецидива и летального исхода у больных РШМ.

При полнотранскриптомном секвенировании опухолевой ткани больных РШМ I–II стадии, получавших адъювантную терапию, обнаружено 1 035 ДЭГ между больными с и без прогрессирования заболевания, включая 448 гипер- и 587 гипоэкспрессирующихся генов. ТОП 70 ДЭГ представлен на рис. 1А. По данным функционального аннотирования ДЭГ при прогрессировании РШМ наблюдается активация метаболических (гипоксия, гликолиз и окислительное фосфорилирование), онкогенных (TNF- α через NF κ B, PI3K/AKT/MTOR, MTORC1, KRAS) и иммунных (ответ на INF γ и INF α , TGF- β и IL2/STAT5) сигнальных путей, а также сигналинга фазы G2/М клеточного цикла через регуляцию активности мишеней транскрипционных факторов E2F и MYC (рис. 1Б).

На основании показателей уровня экспрессии ($-2,0 > \log_2 FC > 2,0$) и статистической значимости с поправкой на множественные сравнения

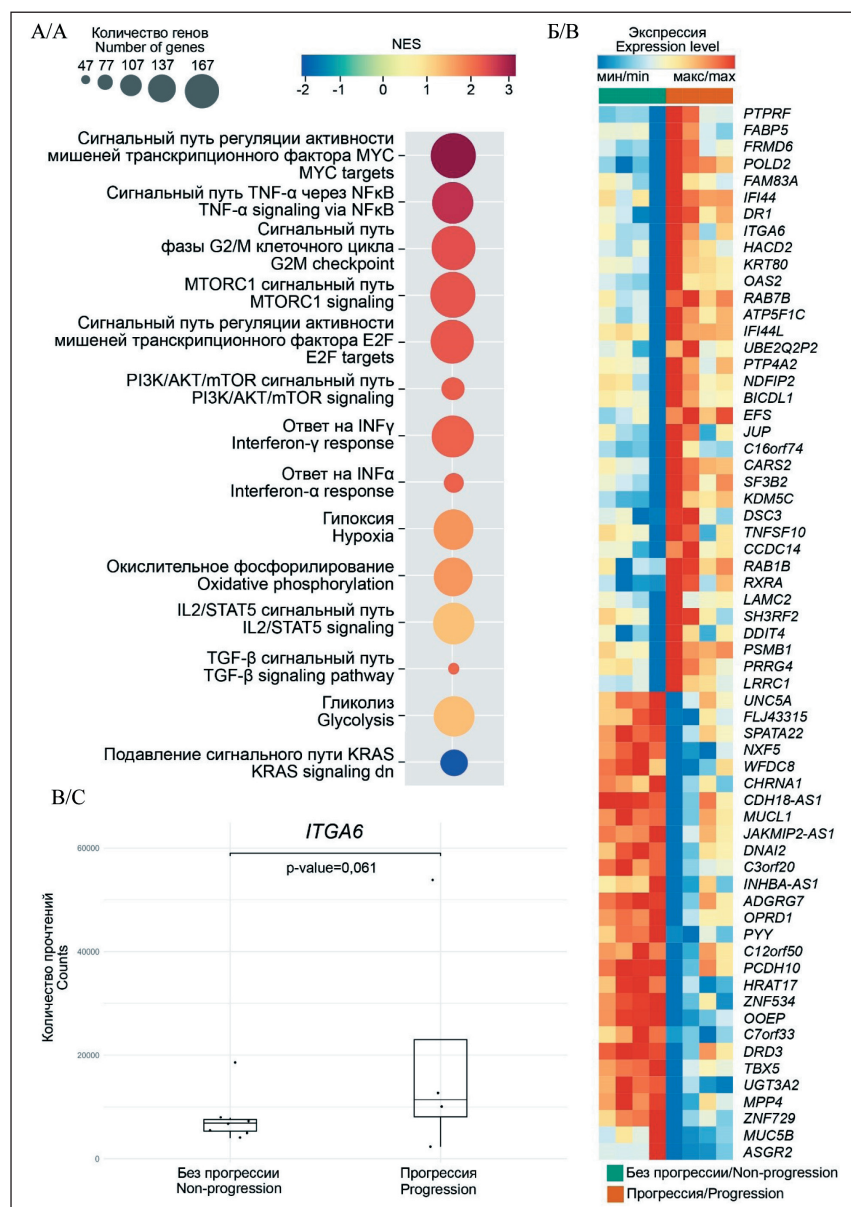


Рис. 1. Транскрипционные особенности РШМ I–II стадии у пациенток с и без прогрессирования заболевания: А – тепловая карта уровня экспрессии генов в ткани опухоли; Б – сигнальные пути, выраженные при прогрессировании заболевания; В – уровень экспрессии гена *ITGA6* в ткани опухоли.

Примечания: NES – нормализованный показатель обогащения; NES>0 – активация сигнального пути; NES<0 – подавление сигнального пути; рисунок выполнен авторами Fig. 1. Transcriptional features of stage I–II cervical cancer in patients with and without progressive disease: A – Heat-map of gene expression levels in tumor tissue; B – Signaling pathways associated with progressive disease; C – *ITGA6* Expression level in tumor tissue. Notes: NES, normalized enrichment score; NES>0 indicates pathway activation; NES<0 indicates pathway suppression; created by the authors

($p_{adj}<0,05$), а также данных литературы было отобрано 7 генов, связанных с прогрессированием и лекарственной устойчивостью рака в целом и РШМ в частности: гипоэкспрессия *PCDH10* [25] и *UGT3A2* [26] и гиперэкспрессия *ITGA6* [27, 28], *IFI44L* [29], *LAMC2* [30], *SH3RF2* [31] и *DDIT4* [32] (табл. 2).

На втором этапе исследования выполнена валидация выявленных 7 генов на независимой когорте пациенток с использованием базы данных Атласа генома рака (TCGA). Выявлена тенденция к повышению экспрессии гена *ITGA6* в опухолях пациенток с прогрессированием РШМ по сравнению со случаями с локализованным процессом ($\log_2FC=1,321$, $p=0,061$; рис 1В).

Обсуждение

Особенностью РШМ является ранняя манифестация, у 43 % пациенток диагноз устанавливается

в возрасте до 45 лет, что приводит к существенной потере лет потенциальной жизни и значимым социально-экономическим последствиям [33]. Эффективность лечения РШМ, даже ранних стадий, остается недостаточно высокой. Например, частота рецидивов при РШМ IA стадии составляет 0,7 %, при РШМ IB стадии после комбинированного лечения – 9,8 %, при РШМ IIB стадии после комбинированного и комплексного лечения – 24 и 9,5 % соответственно [34]. Выбор оптимальной тактики лечения при РШМ I–II стадии представляет серьезную проблему и зависит от многих критериев, включая исходную распространенность опухоли и наличие риска прогрессирования. В настоящем исследовании проведено полнотранскриптомное секвенирование РШМ I–II стадии для выявления молекулярных особенностей и потенциальных маркеров прогрессирования заболевания. На основании анализа дифференциальной экспрессии генов, их

функционального аннотирования и обзора литературы определены сигнальные пути и гены-кандидаты, ассоциированные с прогрессированием РШМ.

У больных РШМ I–II стадии с прогрессированием заболевания выявлена активация онкогенных (TNF- α через NF κ B, PI3K/AKT/mTOR и mTORC1, KRAS), метаболических (окислительное фосфорилирование, гликолиз и гипоксия) и иммунных (TGF- β , ответ на INF γ , INF α и IL2/STAT5) сигнальных путей, а также сигналинга фазы G2/M клеточного цикла через регуляцию активности мишеней транскрипционных факторов E2F и MYC и гиперэкспрессия гена *ITGA6*.

Известно, что активация мишеней транскрипционных факторов MYC и E2F и контрольной точки клеточного цикла G2/M способствует бесконтрольному делению клеток и геномной нестабильности при онкологических заболеваниях [35–38]. PI3K/AKT/mTOR и mTORC1 сигнальные пути стимулируют пролиферацию, подавляют апоптоз и усиливают ангиогенез опухоли [39, 40]. Агрессивность течения злокачественных новообразований также усиливается за счет гибридного энергетического метаболизма при одновременной активации окислительного фосфорилирования и гликолиза в условиях гипоксии, что обеспечивает метаболическую пластичность и адаптацию опухолевых клеток к стрессовым условиям микроокружения [41–44]. Перестройка метаболизма тесно связана с эпителиально-мезенхимальным переходом, индуцируемым TGF- β и KRAS сигналингом, способствуя инвазии и метастазированию [45, 46]. При этом TGF- β совместно с IL2/STAT5 сигнальным путем создает иммуносупрессивное микроокружение, обе-

спечивая уклонение от иммунного надзора и резистентность к терапии [47–50]. Важно отметить, что при прогрессировании РШМ сохраняется частичный иммунный ответ через активацию сигнальных путей ответа на INF γ и INF α , что сопровождается повышенной экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости класса II на поверхности опухолевых и антигенпрезентирующих клеток. Критическим механизмом устойчивости к адъювантной химиолучевой терапии является активация TNF- α через NF κ B сигнальный путь, индуцируемая цитотоксическими агентами и ионизирующим излучением [51]. Данный путь координирует выживание опухолевых клеток через экспрессию воспалительных цитокинов и напрямую ассоциирован с рецидивами после стандартных схем лечения (радикальная операция в сочетании с химиотерапией), особенно при РШМ [51, 52]. Интегрин $\alpha 6$ (*ITGA6*), экспрессия которого повышена у пациенток с прогрессированием РШМ, функционирует как онкоген, способствуя пролиферации и инвазии опухолевых клеток, активации антиапоптотических механизмов и формированию химиорезистентности [27, 28].

Заключение

Прогрессирование РШМ ассоциировано с комплексом молекулярных факторов, среди которых активация пролиферативных и метаболических сигнальных путей и формирование иммуносупрессивного микроокружения на фоне сохранения частичного иммунного ответа. Оценка экспрессии гена *ITGA6* может выступать в качестве потенциального маркера для прогнозирования клинического течения РШМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025; 75(1): 10–45. doi:10.3322/caac.21871.
2. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(2): e191–e203. doi: 10.1016/s2214-109x(19)30482-6.
3. Flint M., Yi F., Saleh M., Liu X., Blank S.V., Liu Y. Cervical cancer in women under age 40: A cohort study of clinicopathological characteristics and fertility-sparing surgery outcomes. *Gynecol Oncol Rep.* 2025; 58: 101710. doi: 10.1016/j.gore.2025.101710.
4. Caruso G., Wagar M.K., Hsu H.C., Hoegl J., Rey Valzacchi G.M., Fernandes A., Cucinella G., Sahin Aker S., Jayraj A.S., Mauro J., Pareja R., Ramirez P.T. Cervical cancer: a new era. *Int J Gynecol Cancer.* 2024; 34(12): 1946–70. doi: 10.1136/ijgc-2024-005579.
5. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. *Российский онкологический журнал.* 2020; 25(3): 92–102. [Kravets O.A., Romanova E.A., Gorbunova V.A. Clinical results of radiation and chemoradiation therapy of locally advanced cervix cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2020; 25(3): 92–102. (in Russian)]. doi: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102. EDN: THVKUP.
6. Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В., Ильин А.А., Максимов С.Я. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки ПА–IIIB стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14(4): 50–55. [Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Sobolev I.V., Ilyin A.A., Maksimov S.Ya. Outcomes of combination therapy for stage PA–IIIB cervical cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2018; 14(4): 50–55. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55. EDN: YXHEAH.
7. Ecker S., Kirisits C., Schmid M., De Leeuw A., Seppenwoolde Y., Knott J., Trnkova P., Heilemann G., Sturdza A., Kirchheiner K., Spampinato S., Serban M., Jürgenliemk-Schulz I., Chopra S., Nout R., Tanderup K., Pötter R., Eder-Nesvacil N. Tools for large-scale data analytics of an international multi-center study in radiation oncology for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2023; 182: 109524. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109524.
8. Liu X., Meng Q., Wang W., Zhou Z., Zhang F., Hu K. Predictors of Distant Metastasis in Patients with Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy. *J Cancer.* 2019; 10(17): 3967–74. doi: 10.7150/jca.31538.
9. Wu C., Lv X., Wang F., Xu Q., Lou H., Zhang X. Predictors of distant metastasis or local recurrent after radiotherapy in patients with cervical cancer. *BMC Cancer.* 2025; 25(1): 364. doi: 10.1186/s12885-024-13282-7.
10. Chen X., Dong X., Li H., Wu T., Liu H., Wu J., Ge W., Hao L., Zhang Z. RNA-binding proteins signature is a favorable biomarker of prognosis, immunotherapy and chemotherapy response for cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 2024; 24(1): 80. doi: 10.1186/s12935-024-03257-w.
11. Li J., Hou F., Teng Z., Xia W., Peng J. LncRNA HOXC-AS3 accelerates malignant proliferation of cervical cancer cells via stabilizing KDM5B. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024; 150(6): 294. doi: 10.1007/s00432-024-05799-y.
12. Li Y., Hong Y., Shen H., Zhou J., Cesar D., Eleutério J.Jr., Matsuiura M., Liu Y., Luo C., Li Q. FXR activation suppresses NF- κ B signaling, proliferation and migration in cervical cancer cells. *Transl Cancer Res.* 2025; 14(4): 2440–56. doi: 10.21037/tcr-2025-522.
13. Hu D., Zhang Z., Zhang Y., Huang K., Li X. Identification of immune related molecular subtypes and prognosis model for predicting prognosis, drug resistance in cervical squamous cell carcinoma. *Front Genet.* 2023; 14: 1137995. doi: 10.3389/fgene.2023.1137995.
14. Feng S., Wang Z., Zhang H., Hou B., Xu Y., Hao S., Lu Y. Identification of prognostic biomarkers for cervical cancer based on programmed cell death-related genes and assessment of their immune profile and response to drug therapy. *J Gene Med.* 2024; 26(1): e3643. doi:10.1002/jgm.3643.
15. Sun K., Huang C., Li J.Z., Luo Z.X. Identification of a necroptosis-related prognostic gene signature associated with tumor immune microenvironment in cervical carcinoma and experimental verification. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1): 342. doi:10.1186/s12957-022-02802-z.

16. Xing X., Tian Y., Jin X. Immune infiltration and a necroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of patients with cervical cancer. *Front Genet.* 2023; 13. doi: 10.3389/fgene.2022.1061107.
17. Fleischmann M., Chatzikonstantinou G., Fokas E., Wichmann J., Christiansen H., Strebhardt K., Rödel C., Tselis N., Rödel F. Molecular Markers to Predict Prognosis and Treatment Response in Uterine Cervical Cancer. *Cancers.* 2021; 13(22): 5748.
18. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Ed. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young. 4th Edition. 2014. Vol. 6. ISBN: 978-92-832-2435-8.
19. Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Усманова Л.Ш. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3S2-1): 240–59. [Khhokhlova S.V., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Saevets V.V., Tyulyandina A.S., Ulrich E.A., Usmanova L.Sh. Practical recommendations for the drug treatment of cervical cancer. *Malignant Tumors.* 2022; 12(3S2-1): 240–59. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-240-259. EDN: EETIUT.
20. Ewels P., Magnusson M., Lundin S., Käller M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics.* 2016; 32(19): 3047–48. doi: 10.1093/bioinformatics/btw354.
21. Dobin A., Davis C.A., Schlesinger F., Drenkow J., Zaleski C., Jha S., Batut P., Chaisson M., Gingeras T.R. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics.* 2013; 29(1): 15–21. doi: 10.1093/bioinformatics/bts635.
22. Putri G.H., Anders S., Pyl P.T., Pimanda J.E., Zanini F. Analysing high-throughput sequencing data in Python with HTSeq 2.0. *Bioinformatics.* 2022; 38(10): 2943–45. doi: 10.1093/bioinformatics/btac166.
23. Love M.I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014; 15(12): 550. doi: 10.1186/s13059-014-0550-8.
24. Korotkevich G., Sukhov V., Budin N., Shpak B., Artyomov M.N., Sergushichev A. Fast gene set enrichment analysis. *bioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/060012>.
25. Zhen Y., Pavez M., Li X. The role of Pcdh10 in neurological disease and cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023; 149(10): 8153–64. doi: 10.1007/s00432-023-04743-w.
26. Hu D.G., Marri S., Hulin J.-A., McKinnon R.A., Mackenzie P.I., Meech R. The Somatic Mutation Landscape of UDP-Glycosyltransferase (UGT) Genes in Human Cancers. *Cancers.* 2022; 14(22): 5708. doi: 10.3390/cancers14225708.
27. Zhu Y., Wu Y., Yang L., Dou X., Jiang J., Wang L. Long non-coding RNA activated by transforming growth factor- β promotes proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating the miR-144/ITGA6 axis. *Exp Physiol.* 2019; 104(6): 837–44. doi: 10.1113/ep087656.
28. Khademi R., Malekzadeh H., Bahrami S., Saki N., Khademi R., Villa-Diaz L.G. Regulation and Functions of $\alpha 6$ -Integrin (CD49f) in Cancer Biology. *Cancers.* 2023; 15(13): 3466. doi: 10.3390/cancers15133466.
29. Du J., Luo H., Ye S., Zhang H., Zheng Z., Liu K. Unraveling IFI44L's biofunction in human disease. *Front Oncol.* 2024; 14: 1436576. doi: 10.3389/fonc.2024.1436576.
30. Fu T., Liu J.X., Xie J., Gao Z., Yang Z. LAMC2 as a prognostic biomarker in human cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12(11): e063682. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063682.
31. Gong T.T., Liu F.H., Xiao Q., Li Y.Z., Wei Y.F., Xu H.L., Cao F., Sun M.L., Jiang F.L., Tao T., Ma Q.P., Qin X., Song Y., Gao S., Wu L., Zhao Y.H., Huang D.H., Wu Q.J. SH3RF2 contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by promoting RBPM5 degradation. *Commun Biol.* 2024; 7(1): 67. doi: 10.1038/s42003-023-05721-1.
32. Lin X., Yoshikawa N., Liu W., Matsukawa T., Nakamura K., Yoshihara M., Koya Y., Sugiyama M., Tamauchi S., Ikeda Y., Yokoi A., Shimizu Y., Kajiyama H. DDIT4 Facilitates Lymph Node Metastasis via the Activation of NF- κ B Pathway and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Reprod Sci.* 2023; 30(9): 2829–41. doi: 10.1007/s43032-023-01230-y.
33. Hakim R.U., Amin T., U.I. Islam S.M.B. Advances and Challenges in Cervical Cancer: From Molecular Mechanisms and Global Epidemiology to Innovative Therapies and Prevention Strategies. *Cancer Control.* 2025; 32: 10732748251336415. doi: 10.1177/10732748251336415.
34. Zhou Y., Rassy E., Coutte A., Achkar S., Espenel S., Genestie C., Pautier P., Morice P., Gouy S., Chargari C. Current Standards in the Management of Early and Locally Advanced Cervical Cancer: Update on the Benefit of Neoadjuvant/Adjuvant Strategies. *Cancers (Basel).* 2022; 14(10): 2449. doi: 10.3390/cancers14102449.
35. Yang C., Zhang Z.C., Liu T.B., Xu Y., Xia B.R., Lou G. E2F1/2/7/8 as independent indicators of survival in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 500. doi: 10.1186/s12935-020-01594-0.
36. Li H.L., Dong L.L., Jin M.J., Li Q.Y., Wang X., Jia M.Q., Song J., Zhang S.Y., Yuan S. A Review of the Regulatory Mechanisms of N-Myc on Cell Cycle. *Molecules.* 2023; 28(3): 1141.
37. Gao Y., Qiao X., Liu Z., Zhang W. The role of E2F2 in cancer progression and its value as a therapeutic target. *Front Immunol.* 2024; 15: 1397303. doi: 10.3389/fimmu.2024.1397303.
38. Liu Y., Wang Y., Tan S., Shi X., Wen J., Chen D., Zhao Y., Pan W., Jia Z., Lu C., Lou G. Characterization of G2/M checkpoint classifier for personalized treatment in uterine corpus endometrial carcinoma. *Cancer Cell Intern.* 2025; 25(1): 34. doi: 10.1186/s12935-025-03667-4.
39. Lin X., Fang Y., Mi X., Fu J., Chen S., Wu M., Jin N. Asiatic acid inhibits cervical cancer cell proliferation and migration via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Heliyon.* 2024; 10(13): e34047. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34047.
40. Ueda H., Ishiguro T., Mori Y., Yamawaki K., Okamoto K., Enomoto T., Yoshihara K. Glycolysis-mTORC1 crosstalk drives proliferation of patient-derived endometrial cancer spheroid cells with ALDH activity. *Cell Death Disc.* 2024; 10(1): 435. doi: 10.1038/s41420-024-02204-y.
41. Datta A., West C., O'Connor J.P.B., Choudhury A., Hoskin P. Impact of hypoxia on cervical cancer outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(11): 1459–70. doi: 10.1136/ijgc-2021-002806.
42. Abdel-Wahab A.F., Mahmoud W., Al-Harizy R.M. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2019; 150: 104511. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104511.
43. Sheng X., Wang M.-M., Zhang G.-D., Su Y., Fang H.-B., Yu Z.-H., Su Z. Dual inhibition of oxidative phosphorylation and glycolysis to enhance cancer therapy. *Bioorg Chem.* 2024; 147: 107325. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107325.
44. Niu N., Ye J., Hu Z., Zhang J., Wang Y. Regulatory Roles of Metabolic Plasticity Caused by Mitochondrial Oxidative Phosphorylation and Glycolysis on the Initiation and Progression of Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7076. doi: 10.3390/ijms24087076.
45. Shi X., Yang J., Deng S., Xu H., Wu D., Zeng Q., Wang S., Hu T., Wu F., Zhou H. TGF- β signaling in the tumor metabolic microenvironment and targeted therapies. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 135. doi: 10.1186/s13045-022-01349-6.
46. Hollern D.P., Swiatnicki M.R., Andrechek E.R. Histological subtypes of mouse mammary tumors reveal conserved relationships to human cancers. *PLOS Genetics.* 2018; 14(1): e1007135. doi: 10.1371/journal.pgen.1007135.
47. Yin S., Cui H., Qin S., Yu S. Manipulating TGF- β signaling to optimize immunotherapy for cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023; 166: 115355. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115355.
48. Birrer M.J., Fujiwara K., Oaknin A., Randall L., Ojalvo L.S., Valencia C., Ray-Coquard I. The Changing Landscape of Systemic Treatment for Cervical Cancer: Rationale for Inhibition of the TGF- β and PD-L1 Pathways. *Front Oncol.* 2022; 12: 814169. doi: 10.3389/fonc.2022.814169.
49. Baba A.B., Rah B., Bhat G.R., Mushtaq I., Parveen S., Hassan R., Hameed Zargar M., Afroz D. Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) Signaling in Cancer-A Betrayal Within. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 791272. doi: 10.3389/fphar.2022.791272.
50. Rangel-Corona R., Corona-Ortega T., Soto-Cruz I., López-Labra A., Pablo-Arcos T., Torres-Guarneros C.F., Weiss-Steider B. Evidence that cervical cancer cells secrete IL-2, which becomes an autocrine growth factor. *Cytokine.* 2010; 50(3): 273–77. doi: 10.1016/j.cyt.2010.02.013.
51. Tilborghs S., Corthouts J., Verhoeven Y., Arias D., Rolfo C., Trinh X.B., van Dam P.A. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 120: 141–50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.001.
52. Sahin K., Tuzcu M., Basak N., Caglayan B., Kilic U., Sahin F., Kucuk O. Sensitization of Cervical Cancer Cells to Cisplatin by Genistein: The Role of NF κ B and Akt/mTOR Signaling Pathways. *J Oncol.* 2012; 2012: 461562. doi: 10.1155/2012/461562.

Поступила/Received 17.04.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2026

Принята к публикации/Accepted 22.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Простакишина Елизавета Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4517-4433. Researcher ID (WOS): HCH-9870-2022. Author ID (Scopus): 57468497700. ORCID: 0000-0002-1405-3723.

Трущук Юлия Михайловна, онколог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9852-3387. Researcher ID (WOS): KQU-0974-2024. Author ID (Scopus): 57286591300. ORCID: 0000-0001-5926-2601.

Казакова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9470-7436. Researcher ID (WOS): GYJ-4914-2022. Author ID (Scopus): 57735358300. ORCID: 0000-0003-0194-6677.

Ямщиков Павел Сергеевич, специалист по биоинформатике, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9624-3257. Researcher ID (WOS): AAE-3883-2022. Author ID (Scopus): 57468957700. ORCID: 0000-0002-0646-6093.

Козлова Полина Константиновна, специалист по биоинформатике, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: JWA-4869-2024. ORCID: 0009-0003-4139-2338.

Фатеева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Ларионова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6272-8422. Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 57201182530. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; директор Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Денисов Евгений Владимирович, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9498-5797. Researcher ID (WOS): C-8662-2012. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

ВКЛАД АВТОРОВ

Простакишина Елизавета Андреевна: анализ данных, подбор и анализ литературных источников, обработка результатов исследования, написание статьи.

Трущук Юлия Михайловна: сбор материала исследования, обработка результатов исследования, написание статьи.

Казакова Анна Дмитриевна: обработка результатов исследования.

Ямщиков Павел Сергеевич: сбор и обработка данных, обработка результатов исследования.

Козлова Полина Константиновна: сбор и обработка данных, обработка результатов исследования.

Фатеева Светлана Викторовна: статистическая обработка данных.

Ларионова Ирина Валерьевна: разработка концепции научной работы.

Чернышова Алена Леонидовна: разработка концепции научной работы.

Денисов Евгений Владимирович: разработка концепции научной работы, курация проекта, критический пересмотр рукописи, редактирование окончательного варианта 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

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (Регистрационный номер темы 125042105351-3).

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8 от 18.04.25.

Информированное согласие

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

Благодарности

Работа выполнена при использовании оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta A. Prostackishina, Junior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HCH-9870-2022. Author ID (Scopus): 57468497700. ORCID: 0000-0002-1405-3723.

Yulia M. Trushchuk, MD, Oncologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): KQU-0974-2024. Author ID (Scopus): 57286591300. ORCID: 0000-0001-5926-2601.

Anna D. Kazakova, Junior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): GYJ-4914-2022. Author ID (Scopus): 57735358300. ORCID: 0000-0003-0194-6677.

Pavel S. Iamshikov, Bioinformatic Specialist, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-3883-2022. Author ID (Scopus): 57468957700. ORCID: 0000-0002-0646-6093.

Polina K. Kozlova, Bioinformatic Specialist, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JWA-4869-2024. ORCID: 0009-0003-4139-2338.

Svetlana V. Fateeva, MD, PhD, Physician, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Radiology and Radiation Therapy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Irina V. Larionova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 57201182530. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Evgeny V. Denisov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8662-2012. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elizaveta A. Prostackishina: formal analysis, investigation, visualization, drafting of the manuscript, writing the final version of the manuscript.

Yulia M. Trushchuk: investigation, formal analysis, drafting of the manuscript.

Anna D. Kazakova: investigation.

Pavel S. Iamshikov: formal analysis, investigation.

Polina K. Kozlova: formal analysis, investigation.

Svetlana V. Fateeva: formal analysis.

Irina V. Larionova: study design.

Alena L. Chernyshova: study design.

Evgeny V. Denisov: study design, project supervision, critical revision of manuscript for important intellectual content, editing of the final version of the article 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 study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (Registration number 125042105351-3).

Conflict of interests

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 8 dated April 18, 2025.

Voluntary informed consent

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

Acknowledgments

The work was carried out on the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of the Tomsk NRMC.

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-57-64
УДК: 616-006.6-06:616.42-073.48-089



Для цитирования: Ратушная В.В., Каприн А.Д., Степанов С.О., Трошенков Е.А., Куцурадис А.Ф., Гуц О.В., Хапаева З.М. Ультразвуковая визуализация поверхностно расположенных лимфатических и венозных сосудов при планировании лимфодренажных операций у онкологических пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 57–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-57-64

For citation: Ratushnaya V.V., Kaprin A.D., Stepanov S.O., Troshenkov E.A., Kutsuradis A.F., Guts O.V., Kha-paeva Z.M. Ultrasound imaging of superficially located lymphatic and venous vessels in planning lymphatic surgeries in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 57–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-57-64

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНО РАСПОЛОЖЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ И ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛИМФОДРЕНАЖНЫХ ОПЕРАЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

В.В. Ратушная, А.Д. Каприн, С.О. Степанов, Е.А. Трошенков,
А.Ф. Куцурадис, О.В. Гуц, З.М. Хапаева

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

Аннотация

Введение. Лимфедема конечностей – хроническое изнурительное заболевание, являющееся одним из основных послеоперационных осложнений после мастэктомии с удалением лимфатических узлов. Лимфедему можно лечить консервативно или хирургическим путем, в том числе с помощью резекции тканей и прямого или косвенного лимфодренажа. Лимфатико-венозный анастомоз (ЛВА) – эффективное хирургическое лечение обструктивной лимфедемы, не поддающейся консервативной противоотечной терапии. Эта методика была разработана на основе супермикрохирургии – методики формирования анастомозов сосудов, диаметром 0,3–0,8 мм. **Цель исследования** – оценка эффективности и значимости ультразвукового исследования лимфатических и венозных сосудов перед формированием лимфовенозного анастомоза. **Материал и методы.** В отделении ультразвуковой диагностики совместно с отделением онкопластической хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ с июля 2024 г. по апрель 2025 г. накоплен опыт исследования 135 пациенток. Все пациентки были после комбинированного лечения по поводу рака молочной железы. Всем им проведено ультразвуковое исследование с разметкой подкожных поверхностно расположенных вен и лимфатических сосудов до операции, а также лимфографии с использованием контраста индоцианина (ICG). В ходе исследования нас непосредственно интересовали лимфатические и венозные сосуды. **Результаты.** Показано 100 % совпадение выполненной предоперационной разметки с анатомическим расположением лимфатических и венозных сосудов во время операции. **Заключение.** Обнаружение лимфатических и венозных сосудов с помощью высокочастотного ультразвукового датчика позволяет быстро и с наименьшими финансовыми и временными затратами произвести предоперационную разметку, на которую хирурги могут ориентироваться во время лимфодренажной операции.

Ключевые слова: лимфостаз, лимфография, ангиография, микрохирургический анастомоз, ультразвуковое исследование, вены верхней конечности.

ULTRASOUND IMAGING OF SUPERFICIALLY LOCATED LYMPHATIC AND VENOUS VESSELS IN PLANNING LYMPHATIC SURGERIES IN CANCER PATIENTS

V.V. Ratushnaya, A.D. Kaprin, S.O. Stepanov, E.A. Troshenkov,
A.F. Kutsuradis, O.V. Guts, Z.M. Khapaeva

P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Introduction. Limb lymphedema is a chronic and debilitating disease. It is one of the common postoperative complications following mastectomy with lymph node dissection. Lymphedema can be treated conservatively or surgically, including tissue resection and direct or indirect lymphatic drainage. Lymphatic-venous anastomosis (LVA) is an effective surgical treatment for obstructive lymphedema that is not amenable to conservative decongestant therapy. This technique was developed on the basis of supermicrosurgery, a technique of applying anastomoses to vessels with a diameter of 0.3–0.8 mm. **Objective:** evaluation of the effectiveness and significance of ultrasound examination of lymphatic and venous vessels before the formation of lymphovenous anastomosis. **Material and methods.** The ultrasound diagnostics department, in collaboration with the oncoplastic surgery department of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Russian Ministry of Health), has accumulated experience examining 135 patients from July 2024 to April 2025. All patients underwent combination treatment for breast cancer. All patients underwent preoperative ultrasound mapping of the superficial subcutaneous veins and lymphatic vessels, as well as lymphography using indocyanine contrast (ICG). During the study, we were specifically interested in the lymphatic and venous vessels. **Results.** We achieved 100% coincidence between preoperative markings and the anatomical location of the lymphatic and venous vessels during surgery. **Conclusion.** Detection of lymphatic and venous vessels using a high-frequency ultrasound sensor allows for rapid, cost-effective, and time-efficient preoperative mapping, which surgeons can use to reliably guide their lymphatic drainage procedures.

Key words: lymphostasis, lymphography, angiography, microsurgical anastomosis, ultrasound examination, veins of the upper limb.

Введение

Лимфедема конечностей – хроническое изнурительное заболевание, являющееся одним из основных послеоперационных осложнений после мастэктомии с удалением лимфатических узлов. Наиболее опасными факторами риска развития лимфедемы после мастэктомии являются удаление подмышечных лимфатических узлов, лучевая терапия, химиотерапия и ожирение. Хотя лимфедема может развиваться даже после биопсии сторожевого узла, которая проводится у 3–8 % пациентов, основной фактор риска связан с количеством удаленных узлов. Риск развития лимфедемы не постоянен и со временем может меняться [1].

Терапия первой линии лимфедемы, поражающей конечности, заключается в консервативных методах лечения, таких как компрессионные повязки и ручной лимфодренаж. Однако из-за особенностей анатомии их применение затруднительно, и в большинстве случаев результаты неудовлетворительны. По этой причине хирургическое лечение получает все большее распространение. В частности, лимфовенозный анастомоз (ЛВА) – метод, который доказал свою эффективность при

лечении и профилактике лимфедемы и лимфоцеле на конечностях [2]. Эта методика разработана на основе супермикрохирургии – техники наложения анастомозов на сосуды, диаметром 0,3–0,8 мм.

Формирование ЛВА может быть проведено без каких-либо предоперационных исследований с помощью картирования или визуализации, но обычно поиск/рассечение сосудов занимает много времени, а риск неудачных процедур из-за отсутствия сосудов в операционном поле высок [3]. Настоятельно рекомендуется проводить предоперационные визуализирующие исследования, чтобы сократить время операции и повысить ее эффективность [5].

Предоперационное исследование вен, которые имеют необходимый диаметр и меньший обратный ток крови, очень важно. Найти венулы, подходящие для анастомоза с обнаруженными лимфатическими сосудами, во время операции сложно и трудоемко. Хирурги часто сталкиваются с ситуацией, когда есть подходящий лимфатический сосуд, но нет подходящей вены для ЛВА, особенно в области предплечья. В таких случаях приходится расширить разрез, чтобы найти подходящую вену, это приводит

к образованию длинного рубца, который удлиняет процесс реабилитации, образуется косметический дефект, но не влияет на результат лечения.

С помощью УЗИ можно обнаружить не только лимфатические сосуды, но и вены. При ультразвуковой диагностике с использованием высокочастотного датчика можно выбрать вену, размер которой соответствует диаметру лимфатических сосудов. Также возможно диагностировать поверхностно расположенные вены мелкого калибра с меньшим обратным оттоком, используя технику компрессии на конечность в ультразвуковом цветном доплеровском режиме для предотвращения венозного рефлюкса в послеоперационном лимфатико-веноулярном шунте. Эти преимущества предоперационной ультразвуковой диагностики сокращают время, необходимое для обнаружения сосудов, используемых для ЛВА, а также увеличивают скорость послеоперационной реабилитации.

Цель исследования – оценка эффективности и значимости ультразвукового исследования лимфатических и венозных сосудов перед формированием лимфовенозного анастомоза.

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, в отделении ультразвуковой диагностики и интервенционных технологий совместно с отделением онкопластической хирургии в период с июля 2024 г. по апрель 2025 г. накоплен опыт исследования 135 пациенток, перенесших комбинированное лечение рака молочной железы (РМЖ), страдающих лимфедемой верхней конечности и подлежащих хирургическому лечению с наложением ЛВА.

Ключевые характеристики выборки: женский пол; возраст 55–70 лет; РМЖ IА–IIIВ стадии; 1–3

года после комбинированного лечения (радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией, химио- и лучевая терапия; II стадия лимфедемы (по классификации Международного общества лимфологов – ISL)); отсутствие эффекта от консервативной терапии (компрессионная терапия, ЛФК, пневмокомпрессия) минимум в течение 6 мес; отсутствие активных онкологических процессов (данные ПЭТ-КТ, онкомаркеры); отсутствие сопутствующих заболеваний, исключающих хирургическое лечение (декомпенсированная сердечно-сосудистая патология, диабет с осложнениями).

Всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование с разметкой подкожных поверхностно расположенных венозных и лимфатических сосудов до операции, а также лимфография с использованием контраста индоцианина (ICG). Ультразвуковое исследование подкожных поверхностно расположенных венозных и лимфатических сосудов до операции проводилось с помощью аппарата Canon Aplio i800 с линейным датчиком i18LX5 в режиме цветного доплеровского картирования на частоте 18 МГц. Давление датчика на кожу было минимальным, чтобы избежать искусственной деформации подлежащих структур (рис. 1). Разметка вен и лимфатических протоков произведена всем исследуемым. Лимфография с использованием ICG проводилась следующим образом: 1 мл ICG (Россия) вводился подкожно во 2–4-е межпальцевое пространство кистей, и с помощью фотодинамической инфракрасной камеры (Mars) проводилась оценка распределения контраста – экспозиция 60 мин (рис. 2).

Для обнаружения лимфатических и венозных сосудов использовалась следующая методика. Пациентка находилась в положении лежа на спине, исследуемая верхняя конечность при этом вытянута вдоль туловища ладонной поверхностью

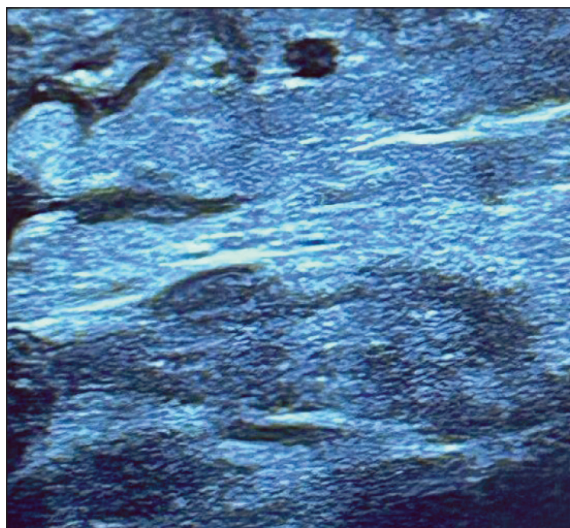


Рис. 1. Ультразвуковая картина поверхностно расположенной вены. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Ultrasound image of the superficially located vein.
Note: created by the authors



Рис. 2. Лимфограмма.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Lymphogram. Note: created by the authors



Рис. 3. Предоперационное измерение окружности конечности и разметка венозных (черный цвет), лимфатических (красный цвет) сосудов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Preoperative measurement of the upper extremity circumference and marking of venous (black), lymphatic (red) vessels.

Note: created by the authors

вверх. Линейным датчиком частотой 18 МГц по передней поверхности предплечья маятниковыми движениями определяли поверхностно расположенные венозные сосуды мелкого калибра и рядом расположенные лимфатические сосуды, при необходимости использовали режим цветового доплеровского картирования, после чего производили разметку маркером (рис. 3). В зависимости от анатомических особенностей каждого пациента эхографически определялось до 5 лимфатических и венозных сосудов.

При статистическом анализе нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения зависимых групп (до/после операции) применяли: парный t-критерий Стьюдента – при нормальном распределении; критерий Уилкоксона – при ненормальном распределении; корреляционный анализ по методу Спирмена – для оценки взаимосвязи между качественными и количественными признаками. Уровень статистической значимости принят как $p < 0,05$.

Представляем клинический случай в качестве иллюстрации эффективности использования метода предоперационного дуплексного сканирования при формировании лимфовенулярного анастомоза.

Описание клинического случая

Пациентка Л., 57 лет. Анамнез: состояние после комбинированного лечения РМЖ IIВ стадии (pT2N1aM), 2 года назад выполнена радикальная мастэктомия с удалением подмышечных лимфоузлов; проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии; курс дистанционной лучевой терапии на область правой молочной железы и регионарных

лимфоузлов; через 6 мес после окончания лечения появилась прогрессирующая отечность правой верхней конечности, усиливающаяся к вечеру и после физической нагрузки; консервативная терапия (компрессионный трикотаж, лимфодренажный массаж, пневмокомпрессия) – эффект незначительный.

Жалобы при обращении: отечность правой верхней конечности от плечевого сустава до кисти; ощущение тяжести и «распираания» в руке; ограничение объема движений в плечевом и локтевом суставах; повышенная утомляемость правой руки; дискомфорт при ношении одежды. При объективном осмотре выраженный асимметричный отек правой верхней конечности по сравнению с левой; кожа напряженная, при пальпации ямка не образуется (плотный отек); увеличение окружности конечности в сравнении с левой рукой (измерено с помощью сантиметровой ленты, результаты отмечены на коже – рис. 3).

Инструментальная диагностика: дуплексное сканирование вен и лимфатических сосудов правой верхней конечности (снижение скорости лимфатического потока; множественные участки стаза лимфы в дистальных отделах руки; отсутствие признаков венозной обструкции; выявлены потенциальные зоны для формирования лимфовенулярных анастомозов); УЗИ мягких тканей правой верхней конечности: диффузный отек подкожно-жировой клетчатки, участки фиброза.

Клинический диагноз. Основное заболевание: постмастэктомический синдром: вторичная РМЖ-ассоциированная лимфедема правой верхней конечности IIА ст. (ISL). Сопутствующий диагноз: рак правой молочной железы pT2N1aM0, IIВ.



Рис. 4. Фото пациентки после формирования лимфовенулярного анастомоза. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Photos of the patient after lymphovenous anastomosis. Note: created by the authors

Комплексное лечение в 2023 г.: радикальная резекция + 4 курса АПХТ + ДЛТ СОД 45 Гр. В процессе ГТ ИА (анастрозол).

Проведено хирургическое лечение: формирование лимфовенулярных анастомозов.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде (до 7 сут) осложнений не зарегистрировано: гематомы – 0 случаев (95 % ДИ: 0–2,2 %); серомы – 0 случаев (95 % ДИ: 0–2,2 %); инфекции – 0 случаев (95 % ДИ: 0–2,2 %); выраженный болевой синдром (ВАШ > 7) – 0 случаев (95 % ДИ: 0–2,2 %).

Повторные измерения окружности конечности (в см) до (рис. 3) и после операции (рис. 4) выполнены на 3–5-е сут после операции (n=135). Отмечено общее среднее уменьшение окружности конечности – $3,2 \pm 0,6$ см ($p < 0,001$, парный t-критерий) (таблица).

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с использованием опросника – до операции: средний балл по шкале «симптомы в руке» – 68 ± 12 ; после операции: 42 ± 10 ($p < 0,001$, парный t-критерий). Отмечено улучшение КЖ на 38 % по сравнению с исходным уровнем. При субъективной оценке эффективности состояния конечности по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) пациентки отмечали ощущение тяжести до операции, равное $7,5 \pm 1,2$, после вмешательства с формированием ЛВА – $3,1 \pm 0,9$ ($p < 0,001$); боль до операции – $5,8 \pm 1,4$, после – $2,3 \pm 0,8$ ($p < 0,001$).

При оценке точности предоперационной разметки сосудов установлено, что полное совпадение (разница < 1 мм) локализации сосудов по данным доплеровского картирования и интраоперационной верификации наблюдалось в 133 (98,5 %, 95 % ДИ: 96,1–99,8 %), частичное совпадение (смещение < 3 мм) – в 2 (1,5 %) наблюдениях, случаев несовпадения не отмечено. В каждом случае идентифицировано и размечено ≥ 3 сосудистых структур, пригодных для ЛВА.

При корреляционном анализе выявлена сильная положительная корреляция между: точностью предоперационной разметки и степенью уменьшения отека ($r = 0,82$, $p < 0,001$); снижением плотности тканей по УЗИ и улучшением качества жизни ($r = -0,76$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Статистический анализ подтвердил безопасность методики (отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде; ее эффективность (значимое уменьшение окружности конечности на $3,2 \pm 0,6$ см, $p < 0,001$) и клиническую значимость в виде улучшения КЖ ($p < 0,001$) и функции конечности ($p < 0,001$). Показана значительная точность ультразвукового картирования при планировании лимфодренажных операций у пациенток с постмастэктомическим лимфостазом верхней конечности в виде высокой корреляции между данными доплеровского картирования и интраоперационными находками ($r_s = 0,82$, $p < 0,001$).

Таблица/Table

Динамика измерений окружности конечности
Changes in the measurement of the upper extremity circumference

Уровень измерения/ Measurement level	До операции/ Before surgery	После операции/ After surgery	Разница/ Difference (Δ)	p-value
Плечо/Shoulder	$49 \pm 2,3$	$45,5 \pm 1,9$	$-3,5 \pm 0,7$ см/см	<0,001
Предплечье/Forearm	$39 \pm 1,7$	$35,2 \pm 1,5$	$-3,8 \pm 0,6$ см/см	<0,001
Запястье/Wrist	$21 \pm 1,3$	$18,6 \pm 1,2$	$-2,4 \pm 0,5$ см/см	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Точное определение хода поверхностных вен и лимфатических сосудов позволило существенно повысить эффективность хирургического вмешательства, минимизировать операционную травму и избежать ошибок, связанных с индивидуальными анатомическими вариациями. Высокочастотная ультразвуковая визуализация в режиме цветового доплера обеспечивает неинвазивное и безопасное определение сосудистых структур, что особенно актуально при работе с онкологическими пациентами, перенесшими химио- и лучевую терапию, у которых может быть повышен риск осложнений.

Факт соответствия предоперационной ультразвуковой разметки и интраоперационной анатомии свидетельствует о высокой воспроизводимости и надежности метода. Это дает основания рассматривать ультразвуковое картирование как обязательный этап предоперационного планирования при лимфодренажных вмешательствах, в том числе при формировании лимфенозных анастомозов. Также следует подчеркнуть, что использование УЗ-навигированной техники позволяет достичь лучшего косметического и функционального результата, сократить сроки госпитализации и ускорить процесс реабилитации.

Заключение

Внедрение комплексной предоперационной диагностики с использованием высокочастот-

ного ультразвукового исследования подкожных поверхностно расположенных венозных и лимфатических сосудов и ICG-лимфографии обеспечивает высокую точность идентификации сосудистых структур (98,5 % полного совпадения с интраоперационными данными). Это позволяет: минимизировать операционную травму; избежать ошибок, связанных с индивидуальными анатомическими вариациями; повысить эффективность хирургического вмешательства. Отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде подтверждает минимальную инвазивность и низкую травматичность методики. Объективное уменьшение окружности конечности и субъективное улучшение качества жизни свидетельствуют о клинической значимости метода для реабилитации пациенток с постмастэктомическим лимфостазом. Полученные данные подтверждают, что метод является клинически надежным, универсальным, доступным для широкого применения и может быть успешно интегрирован в практику не только специализированных онкологических учреждений, но и региональных медицинских центров в рамках программ по восстановлению и реабилитации пациенток, перенесших лечение по поводу РМЖ. Предложенный алгоритм предоперационного обследования может рассматриваться как стандартный протокол для планирования лимфодренажных операций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chang E.L., Skoracki R.J., Chang D.W. Lymphovenous Anastomosis Bypass Surgery. *Semin Plast Surg.* 2018; 32(1): 22–27. doi: 10.1055/s-0038-1636510.
2. Scaglioni M.F., Meroni M., Fritsche E. Lymphovenous anastomosis (LVA) for treatment of secondary breast lymphedema: A case report and literature review. *Microsurgery.* 2021; 41(2): 165–69. doi: 10.1002/micr.30629.

3. Yamamoto T., Yamamoto N., Azuma S., Yoshimatsu H., Seki Y., Narushima M., Koshima I. Near-infrared illumination system-integrated microscope for supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis. *Microsurgery.* 2014; 34(1): 23–27. doi: 10.1002/micr.22115.
4. *Supermicrosurgical Lymphaticovenular Anastomosis.* Ed. G. Visconti, A. Hayashi, J.C-S. Yang. 2024. doi: 10.1007/978-3-031-38809-5. ISBN: 978-3-031-38808-8.

Поступила/Received 05.05.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 07.05.2026

Принята к публикации/Accepted 18.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ратушная Виктория Валериевна, кандидат медицинских наук, врач отдела ультразвуковой диагностики и интервенционных технологий, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5025-3378.

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

Степанов Станислав Олегович, доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики и интервенционных технологий, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8804-2237.

Трошенков Евгений Алексеевич, кандидат медицинских наук, руководитель отделения онкопластической хирургии с химиотерапией, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2136-5028.

Куцурадис Азарий Фалесович, пластический хирург отделения онкопластической хирургии с химиотерапией, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5188-668X.

Гуц Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики и интервенционных технологий, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5874-2208.

Хапаева Залина Муратовна, ординатор отдела ультразвуковой диагностики и интервенционных технологий, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0002-5762-8686.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ратушная Виктория Валерьевна: разработка концепции научной работы, сбор и анализ данных, подготовка статьи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Степанов Станислав Олегович: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Трошенков Евгений Алексеевич: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Куцурадис Азарий Фалесович: сбор и анализ данных, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гуц Ольга Владимировна: сбор и анализ данных, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хапаева Залина Муратовна: сбор и анализ данных, подготовка статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 11.06.26).

Генеративный искусственный интеллект

В процессе подготовки статьи был задействован виртуальный ИИ-помощник (Алиса, семейство моделей Alice AI от Яндекса). Искусственный интеллект применялся для поиска актуальных научных источников, систематизации данных и первичного обобщения результатов. Полученные результаты прошли обязательную верификацию по первоисточникам. При этом основной анализ, интерпретация данных и написание итогового текста статьи выполнено авторами.

ABOUT THE AUTHORS

Victoria V. Ratushnaya, MD, PhD, Department of Ultrasound Diagnostics and Interventional Technologies, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5025-3378.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia; Director, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology and Radiology. Academician of the Russian Academy of Sciences V.P. Kharchenko, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Stanislav O. Stepanov, MD, DSc, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics and Interventional Technologies, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8804-2237.

Evgeny A. Troshenkov, MD, PhD, Head of the Department of Reconstructive Surgery and Chemotherapy, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2136-5028.

Azariy F. Kutsuradis, MD, Surgeon, Department of Oncoplastic Surgery with Chemotherapy, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5188-668X.

Olga V. Guts, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics and Interventional Technologies, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5874-2208.

Zalina M. Khapaeva, Resident, Department of Ultrasound Diagnostics and Interventional Technologies, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Center for Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0002-5762-8686.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Victoria V. Ratushnaya: study concept, data collection and analysis, preparation of the manuscript, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: development of the concept of scientific work, general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Stanislav O. Stepanov: development of the concept of scientific work, general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Evgeny A. Troshenkov: development of the concept of scientific work, general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Azari F. Kutsuradis: data collection and analysis, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Olga V. Guts: data collection and analysis, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zalina M. Khapaeva: data collection and analysis, preparation of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 11/06/2026).

Generative Artificial Intelligence

A virtual AI assistant (Alice, the Alice AI family of models from Yandex) was used during the preparation of the article. Artificial intelligence was used to search for relevant scientific sources, systematize data and initially summarize the results. The results obtained were verified against the original sources. The scientific analysis, data interpretation and writing of the final text of the article were performed personally by the authors.

Для цитирования: Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Багателия З.А., Карпов А.А., Андрейцев И.Л., Ланцынова А.В., Абрамов К.А., Аладин М.Н., Кудряш Е.Б., Лория Д.И., Егоров Е.А. Опыт ММНКЦ им. С.П. Боткина: анализ результатов 231 панкреатодуоденальной резекции у пациентов с опухолями периампулярной области. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 65–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-65-76

For citation: Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Bagateliya Z.A., Karpov A.A., Andreytsev I.L., Lantsynova A.V., Abramov K.A., Aladin M.N., Kudryash E.B., Lorya D.I., Egorov E.A. Experience of the Botkin Hospital: analysis of the results of 231 pancreaticoduodenal resections in patients with periampullary tumors. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 65–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-65-76

ОПЫТ ММНКЦ им. С.П. БОТКИНА: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ 231 ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ПЕРИАМПУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

А.В. Шабунин^{1,2}, М.М. Тавобилов^{1,2}, З.А. Багателия^{1,2}, А.А. Карпов¹,
И.Л. Андрейцев¹, А.В. Ланцынова¹, К.А. Абрамов¹, М.Н. Аладин¹,
Е.Б. Кудряш¹, Д.И. Лория¹, Е.А. Егоров³

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

²Кафедра хирургии, Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

Аннотация

Введение. Панкреатодуоденальная резекция – одна из самых сложных операций в абдоминальной хирургии, сопряженная со значительной послеоперационной заболеваемостью и смертностью. Достижения в современной хирургии позволили снизить послеоперационную летальность до уровня ниже 5 % в крупных центрах. Тем не менее частота развития осложнений остается на высоком уровне, порой достигая 30–40 %. **Цель исследования** – оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с опухолями периампулярной области после панкреатодуоденальных резекций, выполненных в ММНКЦ им. С.П. Боткина. **Материал и методы.** В специализированном отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии ММНКЦ им. С.П. Боткина проведен ретроспективный анализ данных 231 пациента с опухолями периампулярной области, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в период с января 2015 г. по декабрь 2025 г. Общехирургические осложнения оценивались по классификации Clavien–Dindo, специфические – по классификации ISGPS. Проведен сравнительный анализ длительности оперативного вмешательства, объема кровопотери, длительности госпитализации. В рамках онкологических результатов проведен анализ стадии опухолевого процесса по классификации TNM и количества R0/R1 резекций. Оценены безрецидивная и общая выживаемость и факторы, влияющие на данные показатели. **Результаты.** Открытая ПДР выполнена 180, робот-ассистированная ПДР – 51 пациенту. Доля робот-ассистированных панкреатодуоденальных резекций – 22,1 %. Медиана длительности операции – 415 мин, средний объем кровопотери – 150 мл. В 95,1 % случаев выполнена R0-резекция. В среднем во время операции удаляли 15 лимфоузлов. В среднем длительность госпитализации составила 18 дней. Доля тяжелых осложнений (класс IV по Clavien–Dindo) – 6,5 %. Панкреатические фистулы класса C по классификации ISGPF возникли в 9,5 % случаев после операций. Тридцатидневная летальность составила 5,6 %. **Заключение.** Хирургическое лечение пациентов с опухолями периампулярной области безопасно и необходимо выполнять в центрах с большим объемом операций. Низкий уровень тяжелых осложнений класса IV по Clavien–Dindo и 30-дневной летальности после ПДР в нашем центре (6,5 % и 5,6 % соответственно) аналогичен показателям, зарегистрирован-

ным в других крупных центрах, и отражает высокий уровень специализированного отделения ММНЦ им. С.П. Боткина при хирургическом лечении пациентов с периапулярными опухолями.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, периапулярные опухоли, опухоль поджелудочной железы, опухоль большого дуоденального сосочка, панкреатическая фистула, выживаемость.

EXPERIENCE OF THE BOTKIN HOSPITAL: ANALYSIS OF THE RESULTS OF 231 PANCREATODUODENAL RESECTIONS IN PATIENTS WITH PERIAMPULARY TUMORS

A.V. Shabunin^{1,2}, M.M. Tavobilov^{1,2}, Z.A. Bagateliya^{1,2}, A.A. Karpov¹,
I.L. Andreytsev¹, A.V. Lantsynova¹, K.A. Abramov¹, M.N. Aladin¹,
E.B. Kudryash¹, D.I. Lorya¹, E.A. Egorov³

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department
5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russia

²Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia
1/6, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

Abstract

Background. Pancreatoduodenectomy (PD) is one of the most complex abdominal surgeries, associated with significant postoperative morbidity and mortality. Advances in modern surgery have reduced postoperative mortality to below 5 % in major centres. However, the frequency of complications remains high, reaching 30–40 %. **Aim of the study:** to evaluate the immediate and long-term treatment outcomes of patients with periampullary tumors after pancreatoduodenectomies performed at the Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation. **Material and Methods.** A retrospective analysis of data from 231 patients with periampullary tumors who underwent pancreatoduodenectomy between January 2015 and December 2025 was conducted in the specialized department of hepatopancreatobiliary surgery at the Botkin Hospital. For evaluating oncological outcomes, general surgical complications were assessed using the Clavien-Dindo classification, and specific complications using the ISGPS classification. A comparative analysis of operative time, blood loss volume, and length of hospital stay was performed. The tumor stage according to the TNM classification and the number of R0/R1 resections were analyzed. Disease-free and overall survival rates, and factors influencing these rates, were evaluated. **Results.** Open PD was performed in 180 patients, and robotic PD was performed in 51 patients. The proportion of robotic pancreatoduodenectomies was 22.1 %. The median operative time was 415 minutes, and the mean blood loss volume was 150 ml. R0 resection was achieved in 95.1 % of cases. On average, 15 lymph nodes were removed during surgery. The average length of hospitalization was 18 days. The proportion of severe class IV complications according to Clavien–Dindo was 6.5 %. Class C pancreatic fistula according to the ISGPF classification was diagnosed in 9.5 % of cases postoperatively. The 30-day mortality rate was 5.6 %. **Conclusion.** Surgical treatment of patients with periampullary tumors is safe and should be performed in high-volume centres. The low level of severe class IV complications according to Clavien–Dindo and 30-day mortality after PD in our centre (6.5 % and 5.6 %, respectively) is similar to rates registered in other major centres and reflects the high level of expertise of the specialized department of the Botkin Hospital in the surgical treatment of patients with periampullary tumors.

Key words: pancreatoduodenectomy, periampullary tumors, pancreatic tumor, tumor of the major duodenal papilla, pancreatic fistula, survival.

Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается одной из сложнейших операций в гепатопанкреатобилиарной хирургии в связи с топографо-анатомическими особенностями головки и крючковидного отростка поджелудочной железы, технически сложным и длительным резекционным и реконструктивным этапом с формированием трех-четырех анастомозов, послеоперационным периодом с высокой вероятностью возникновения

осложнений [1, 2]. Уровень послеоперационной летальности удалось значительно снизить за счет развития хирургических технологий, усовершенствования периоперационной терапии и централизации пациентов в крупных гепатопанкреатобилиарных центрах [1–3].

Периапулярные опухоли – группа опухолей, которые возникают в головке/крючковидном отростке поджелудочной железы (ПЖ), терминальном отделе общего желчного протока (ТОЖ),

большом дуоденальном сосочке (БДС) и двенадцатиперстной кишке (ДПК) [4]. Большую часть данных опухолей составляет рак поджелудочной железы, отличающийся плохим прогнозом выживаемости и ограниченными возможностями лечения, поскольку у большинства пациентов онкологическое заболевание выявляется на поздних стадиях [5]. В мире на данный момент рак поджелудочной железы занимает 7-е место среди причин онкологической смертности [5]. Хотя показатели заболеваемости значительно различаются в зависимости от страны, глобальные тенденции указывают на рост числа пациентов с опухолевым поражением поджелудочной железы, и ожидается, что вскоре данная патология станет второй по значимости причиной смерти от рака в западных странах [5].

Целью исследования явилась оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с периапулярными опухолями после панкреатодуоденальных резекций, выполненных в ММНҚ им. С.П. Боткина.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни 231 пациента с периапулярными опухолями, проходивших лечение в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии ММНҚ им. С.П. Боткина с января 2015 г. по декабрь 2025 г. Информация о возрасте, поле, индексе массы тела (ИМТ), уровнях опухолевых маркеров, предоперационных уровнях лабораторных показателей, шкале оценки функционального статуса онкологического пациента (ECOG-статус), классификации физического состояния Американского общества анестезиологов (ASA), гистологии и степени дифференцировки опухоли, размерах опухоли, количестве удаленных лимфатических узлов и стадии заболевания (TNM) по классификации Международного союза по борьбе с раком (UICC), статусе резекции краев (R, считается R0, если чистый край резекции >1 мм), типе резекции, послеоперационных осложнениях и летальности получена из историй болезни пациентов (систем Медиадиалог и ЕМИАС) и амбулаторного онкологического регистра г. Москвы. Анализ частоты послеоперационных панкреатических фистул, кровотечений, гастростаза проводился в соответствии с критериями международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы (ISGPS) и получен из историй болезни (2015–18) и базы данных отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии по осложнениям и летальности (2019–25).

Из 231 пациента – 112 мужчин и 119 женщин (табл. 1). Мужчины были моложе женщин: 59,0 (50,8; 64,0) и 64,0 года (59,0; 69,0) ($p < 0,001$) соответственно.

У большинства пациентов по шкале ASA зарегистрирован 3-й класс операционного риска (89,6 %), функциональный статус по шкале ECOG

– 0 и 1 (45,5 и 38,4 % соответственно), средний ИМТ – 24,7 кг/м² (22,9; 27,1). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС)). Значимой разницы по полу, в структуре нозологий, коморбидностей, стадировании предоперационного риска (ASA) и лабораторных показателей перед оперативным лечением не выявлено ($p > 0,05$). У большинства пациентов диагностированы рак ПЖ (45,9 %) и рак БДС (16,9 %), другие нозологии выявлялись реже (табл. 1). Все пациенты со злокачественными опухолями были направлены на адьювантную терапию. Неoadьювантная химиотерапия проведена у 6 (3 %) из 201 пациента со злокачественными опухолями.

Применяемая нами методика открытой ПДР (оПДР) стандартизирована. Вход в салъниковую сумку осуществляется традиционным способом с отделением корня брыжейки поперечной ободочной кишки и большого салъника. Резекция поджелудочной железы проводится по принципу бесконтактной резекции единым блоком, включая резекцию антрального отдела желудка. Выполняются лимфаденэктомия печечно-двенадцатиперстной связки, вдоль общей печеночной артерии до правой полуокружности чревного ствола и иссечение лимфоузлов «треугольника» между чревным стволом, верхней брыжеечной артерией и воротной веной. У сохранных пациентов с ECOG 0 и ASA не более 2, если опухоль проросла в верхнюю брыжеечную артерию/вену или воротную вену, интраоперационно выполнялась сосудистая резекция (краевая либо с сосудистым анастомозом). Панкреатовирсунгоеюноанастомоз рутинно выполняется «конец в бок» двухрядно узловыми швами (Prolen/Ticron и др.) с установкой внутреннего панкреатического стента при диаметре протока менее 4 мм. Гепатикоеюноанастомоз и гастроэнтероанастомоз формируются по типу «конец в бок» узловыми швами (PDS и Vicryl соответственно). Реконструктивный этап завершается формированием брауновского соустья (однорядно непрерывно PDS 3–0/4–0). Установка дренажей типа Blake проводится по запатентованной нами методике с формированием кольцевого мультиперфорированного дренажа вокруг панкреатовирсунгоеюноанастомоза и дополнительным дренажем по нижнему краю анастомоза с заведением его к S1 печени.

В нашей клинике робот-ассистированная ПДР (рПДР) также приведена к единому техническому стандарту. Используем стандартную 5-троакарную конфигурацию: один 12-мм порт для эндоскопа, три роботических (8-мм) порта и один ассистентский (12-мм) порт. Дополнительно во всех случаях устанавливаем второй ассистентский (5-мм) порт, что позволяет ассистенту работать двумя руками. Такой прием особенно важен при возникновении

Таблица 1/Table1

Общая характеристика пациентов

Characteristics of patients

Признак/Characteristics	Все больные/ All patients (n=231)	Мужчины/ Male (n=112)	Женщины/ Female (n=119)
Возраст, лет/Age, years	62,0 (53,0; 68,0)	59,0 (50,8; 64,0)	64,0 (59,0; 69,0)
Вес, кг/Weight, kg	75,0 (67,0; 82,0)	80,0 (72,0; 86,0)	68,0 (62,5; 75,5)
Рост, см/Height, cm	172,0 (166,0; 180,0)	178,0 (174,0; 182,0)	167,0 (161,5; 171,0)
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	24,7 (22,9; 27,1)	25,1 (23,1; 27,1)	24,3 (22,6; 27,6)
Гистотип опухоли/Histology of tumor			
Рак ПЖ/Pancreatic cancer	106 (45,9 %)	47 (42,0 %)	59 (49,7 %)
Рак БДС/Ampullary adenocarcinoma	39 (16,9 %)	19 (16,9 %)	20 (16,8 %)
Цистаденома ПЖ/Cystadenoma of pancreas	7 (3,1 %)	–	7 (5,9 %)
Нейроэндокринная опухоль/Neuroendocrine tumor	8 (3,5 %)	5 (4,5 %)	3 (2,5 %)
Рак ТОХ/Distal cholangiocarcinoma	33 (14,4 % %)	12 (10,7 %)	21 (17,7 %)
ГИСО ДПК/GIST of duodenum	3 (1,3 %)	1 (0,9 %)	2 (1,7 %)
СППО ПЖ/SPN of pancreas	1 (0,4 %)	–	1 (0,8 %)
Муцинозные кистозные опухоли/MCN of pancreas	20 (8,8 %)	19 (16,9 %)	1 (0,8 %)
ВПМО/IPMN	4 (1,7 %)	1 (0,9 %)	3 (2,5 %)
Рак желудка/Gastric cancer	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	0
Лимфома/Lymphoma	1 (0,4 %)	–	1 (0,8 %)
Метастаз рака почки/Kidney cancer metastasis	2 (0,9 %)	2 (1,8 %)	–
Рак ДПК/Cancer of duodenum	5 (2,3 %)	4 (3,6 %)	1 (0,8 %)
ГИСО ПЖ/GIST of pancreas	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	–
Размер опухоли, мм/Tumor size, mm			
Длина/Length	25,5 (17,8; 35,0)	27,0 (18,0; 37,0)	25,0 (17,5; 35,0)
Ширина/Width	21,0 (17,0; 30,0)	23,0 (19,5; 30,2)	21,0 (15,0; 28,0)
Высота/Height	26,0 (20,0; 32,0)	30,0 (27,0; 37,8)	23,0 (16,2; 27,0)
ECOG			
0 баллов/points	105 (45,5 %)	51 (45,5 %)	54 (45,4 %)
1 балл/points	89 (38,4 %)	43 (38,4 %)	46 (38,7 %)
2 балла/points	35 (15,2 %)	17 (15,2 %)	18 (15,1 %)
3 балла/points	2 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,8 %)
ASA			
1 балл/points	1 (0,4 %)	–	1 (0,8 %)
2 балла/points	23 (10,0 %)	11 (9,8 %)	12 (10,1 %)
3 балла/points	207 (89,6 %)	101 (90,2 %)	106 (89,1 %)
Коморбидность/Comorbidity			
ИБС/Ischemic heart disease	34 (14,7 %)	16 (14,3 %)	18 (15,1 %)
ГБ/Hypertension	106 (45,9 %)	47 (42,0 %)	59 (49,6 %)
ХСН/Chronic heart failure	17 (7,4 %)	9 (8,0 %)	8 (6,7 %)
Нарушение ритма сердца/Arrhythmia	24 (10,4 %)	12 (10,7 %)	12 (10,1 %)
Заболевания легких/Lung diseases	15 (6,5 %)	13 (11,6 %)	2 (1,7 %)
СД 1 типа/Diabetes mellitus 1 type	6 (2,6 %)	6 (5,4 %)	–
СД 2 типа/Diabetes mellitus 2 type	31 (13,4 %)	15 (13,4 %)	16 (13,4 %)
Лабораторные показатели/Laboratory parameters			
СА 19-9, Ед/мл/CA19-9, U/ml	34,2 (8,2; 134,9)	29,9 (7,2; 188,8)	37,0 (9,1; 159,0)
РЭА, нг/мл/CEA, ng/ml	2,0 (1,2; 3,2)	2,0 (1,3; 3,7)	1,7 (1,1; 2,9)
Общий билирубин, мкмоль/л/Total bilirubin, μmol/L	20,9 (10,8; 38,0)	19,1 (10,3; 34,6)	21,5 (11,1; 41,2)
Гемоглобин, г/л/Hemoglobin, g/l	129,0 (116,0; 138,9)	132,0 (119,0; 145,5)	125,3 (115,1; 134,5)
Общий белок, г/л/Total protein, g/l	69,0 (61,0; 74,0)	69,7 (61,0; 74,0)	69,0 (61,0; 73,0)
Альбумин, г/л/Albumin, g/l	38,0 (33,3; 41,1)	39,0 (33,2; 42,0)	37,6 (33,6; 40,6)
СРБ, мг/л/CRP, mg/l	13,0 (3,5; 45,8)	19,2 (6,0; 58,3)	9,3 (3,2; 36,9)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль; СППО – солидно-псевдопапиллярная опухоль; ВПМО – внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль; ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System – система классификации физического статуса пациентов, предложенная Американским обществом анестезиологов; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; таблица составлена авторами.

Notes: BMI – body mass index; GIST – gastrointestinal stromal tumor; SPN – solid pseudopapillary neoplasm; IPMN – intraductal papillary mucinous neoplasm; ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System; created by the authors.

кровотечения, когда манипуляции роботизированными инструментами ограничены. После входа в брюшную полость выполняется ревизия с целью исключения отдаленных метастазов, вскрытие сальниковой сумки – разрез брюшины по краю поперечной ободочной кишки. После вскрытия сальниковой сумки выполняется стандартный маневр Кохера. Для профилактики геморрагических осложнений особое внимание уделяется идентификации и раннему контролю ключевых сосудов: воротной и верхней брыжеечной вен, общей печеночной и гастродуоденальной артерий. Выполняется стандартный объем лимфаденэктомии, как и при открытой операции. Во всех случаях формируем двухрядный панкреатовирсунгоэнтероанастомоз по модифицированной технике Блумгарта. В главный панкреатический проток устанавливаем мультиперфорированный стент во всех случаях при рПДР. Швы накладываем с робот-ассистированием: 1) два U-образных шва через всю паренхиму поджелудочной железы и серозную оболочку тонкой кишки нитью Vicryl с прямой иглой; 2) внутренний ряд – однорядный узловый шов нитью Prolene, внешний ряд – швы через капсулу поджелудочной железы и серозную оболочку тонкой кишки нитью Vicryl. Однорядный узловый гепатикоюноанастомоз PDS 4–0 формируем на той же петле тонкой кишки, примерно на 12–15 см ниже панкреатовирсунгоэнтероанастомоза. Формирование гастроэнтероанастомоза производится на отключенной по Ру петле кишки по типу «конец в бок». В нашем центре предпочтение отдается механическому гастроэнтероанастомозу. Формирование энтероэнтероанастомоза между приводящей и отводящей петлями тощей кишки осуществляется по стандартной схеме Ру (в 40–50 см от гастроэнтероанастомоза). Анастомоз формируем по типу «бок в бок», техническое окно также закрываем путем механического прошивания отверстия. Все анастомозы в настоящем исследовании формировались с использованием робот-ассистированной техники и не потребовали конверсии. Дренажирование осуществляется так же, как и при оПДР.

Нормальность распределения оценивали методом Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий – с помощью теста Левена. Значения признаков представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Качественные признаки представлены в виде доли. Доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение количественных независимых признаков, соответствующих нормальному распределению при неравных дисперсиях, проводили с использованием Т-критерия Уэлча (для двух групп) или однофакторного дисперсионного анализа Уэлча (Welch-ANOVA, для 3 и более групп), в противном случае для сравнения применяли критерий Манна–Уитни

(для двух групп) или критерий Крускала–Уоллиса (для 3 и более групп). Общую и безрецидивную выживаемость оценивали методом Каплана–Майера. Контроль множественных сравнений проводили по процедуре Холма–Бонферрони. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью языка Python версии 3.13.5 с использованием библиотек *scipy*, *sklearn*, *lifelines*.

Результаты

Поскольку данная работа ретроспективная и оценивает результаты всех 231 ПДР, выполненных в нашем центре с 2015 по 2025 г., было принято решение разделить пациентов на тех, которым проводится наблюдение и лечение в настоящее время (группа 1), и отдельно выделить группу пациентов, которые умерли в течение срока наблюдения (группа 2), и, соответственно, определить факторы, повлиявшие на неблагоприятный исход. Средний срок наблюдения составил 833 дня (диапазон от 5 до 3 860 дней). За период наблюдения летальный исход зарегистрирован у 73 (31,6 %) пациентов.

Открытая ПДР выполнена 180 пациентам, рПДР – 51 пациенту, что составило 22,1 %. Во всех случаях при рПДР выполнялась резекция антрального отдела желудка. Из 180 оПДР в 49 (27,2 %) случаях был выполнен пилоросохраняющий вариант вмешательства. Медиана длительности операции составила 415 мин и была выше во 2-й группе ($p < 0,01$). Объем кровопотери был несколько выше во 2-й группе – 200 vs 150 мл, однако различия не значимые ($p > 0,05$). Срок пребывания в ОРИТ составил 2 койко-дня, а длительность госпитализации в среднем – 18 дней; оба показателя были значимо выше в группе 2 ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проведен анализ результатов морфологического исследования. У 193 (95,1 %) пациентов выполнена R0-резекция. Для достижения R0-статуса сосудистая резекция потребовалась в 22 случаях. В среднем во время операции удалялось 15 лимфоузлов (табл. 2).

У 201 пациента проведено стадирование заболевания по классификации TNM. Стадия T1–2N0–1 выявлена у 35 (17,4 %) пациентов, стадия T2–4N2 – у 164 (81,6 %) пациентов, из которых у 61 пациента зарегистрирован летальный исход за период наблюдения вследствие прогрессирования заболевания (рис. 1). Таким образом, стадия T2–4N2M0 является прогностически неблагоприятным фактором риска прогрессирования ($p < 0,05$, рис. 1). У 6 пациентов выявлено отдаленное метастазирование.

Перинеуральная инвазия обнаружена у 128 (55,4 %) пациентов, значимо чаще в группе 2, чем в группе 1, – 71,2 % (52/73) vs 48,1 % (76/158) ($p < 0,01$). Лимфоваскулярная инвазия выявлена у 90 (39 %) пациентов, значимо чаще в группе 2,

Таблица 2/Table 2

Показатели пациентов в зависимости от исхода
Patient Characteristics Depending on the Outcome

Признак/Characteristics	Все больные/ All patients (n=231)	Группа 1/ Group 1 (n=158)	Группа 2/ Group 2 (n=73)
Возраст, лет/Age, years	62,0 (53,0; 68,0)	60,0 (51,0; 66,0) ¹	64,0 (60,0; 73,0) ¹
Мужчины/Male	112 (48,5 %)	81 (51,3 %)	31 (42,5 %)
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	24,7 (22,9; 27,1)	24,7 (22,7; 27,5)	24,7 (23,2; 26,9)
ECOG			
0	105 (45,5 %)	82 (51,9 %) ³	23 (31,5 %) ³
1	89 (38,4 %)	58 (36,7 %)	31 (42,5 %)
2	35 (15,2 %)	17 (10,8 %) ³	18 (24,7 %) ³
3	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,4 %)
ASA			
2 класс/grade 2	23 (10,0 %)	21 (13,3 %) ³	2 (2,7 %) ³
3 класс/grade 3	207 (89,6 %)	136 (86,1 %) ³	71 (97,3 %) ³
Коморбидность/Comorbidity			
ИБС/Ischemic heart disease	34 (14,7 %)	19 (12,0 %)	15 (20,5 %)
ГБ/Hypertension	106 (45,9 %)	61 (38,6 %) ²	45 (61,6 %) ²
ХСН/Chronic heart failure	17 (7,4 %)	8 (5,1 %)	9 (12,3 %)
Нарушение ритма/Arrhythmia	24 (10,4 %)	13 (8,2 %)	11 (15,1 %)
Заболевания легких/Lung diseases	15 (6,5 %)	13 (8,2 %)	2 (2,7 %)
СД 1 типа/Diabetes mellitus 1 type	6 (2,6 %)	4 (2,5 %)	2 (2,7 %)
СД 2 типа/Diabetes mellitus 2 type	31 (13,4 %)	23 (14,6 %)	8 (11,0 %)
СА 19–9	34,2 (8,2; 134,9)	28,6 (7,2; 84,6) ³	65,4 (9,8; 274,4) ³
Диагноз (морфологически)/Morphological diagnosis			
Рак ПЖ/Pancreatic cancer	106 (45,9 %)	61 (38,6 %) ³	45 (61,5 %) ³
Рак БДС/Ampullary adenocarcinoma	39 (16,9 %)	28 (17,8 %)	11 (15,1 %)
Цистаденома ПЖ/Cystadenoma of pancreas	7 (3,1 %)	6 (3,8 %)	1 (1,4 %)
НЭО/Neuroendocrine tumor	8 (3,5 %)	6 (3,8 %)	2 (2,7 %)
Рак ТОХ/Distal cholangiocarcinoma	33 (14,4 %)	25 (15,8 %)	8 (11,0 %)
ГИСО ДПК/GIST of duodenum	3 (1,3 %)	3 (1,9 %)	–
СППО ПЖ/SPN of pancreas	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	–
МКО/MCN of pancreas	20 (8,8 %)	17 (10,8 %)	3 (4,1 %)
ВПМО/IPMN	4 (1,7 %)	3 (1,9 %)	1 (1,4 %)
Рак желудка/Gastric cancer	1 (0,4 %)	–	1 (1,4 %)
Лимфома/Lymphoma	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	–
Метастаз рака почки/Kidney cancer metastasis	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,4 %)
Рак ДПК/Cancer of duodenum	5 (2,3 %)	5 (3,2 %)	–
ГИСО ПЖ/GIST of pancreas	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	–
Тип резекции/Resection type			
Всего/Total	203	136	67
R0	193 (95,1 %)	129 (94,8 %)	64 (95,5 %)
R1	10 (4,9 %)	7 (5,2 %)	3 (4,5 %)
Сосудистая резекция/Vascular resection			
Венозная/Venous	19 (8,2 %)	10 (6,3 %) ³	9 (12,3 %) ³
Артериальная/Arterial	3 (1,3 %)	0 ³	3 (4,1 %) ³
Количество удаленных ЛУ/Number of removed lymph nodes	15 (11; 21)	15 (10; 21)	16 (13; 21)
Длительность госпитализации, дни/Length of Hospital Stay, days	18 (13; 25)	17 (12; 24) ³	20 (15; 27) ³
Срок пребывания в ОРИТ, дни/Length of ICU Stay, days	2 (2; 4)	2 (2; 3) ³	3 (2; 4) ³
Длительность операции, мин/Duration of the operation, min	415 (360; 470)	408,5 (360; 457,5) ²	430 (390; 510) ²
Объем кровопотери, мл/Blood loss volume, ml	150 (100; 300)	150 (100; 300)	200 (100; 300)
Прогрессирование/Progression	62 (26,8 %)	21 (13,3 %) ¹	41 (56,2 %) ¹
Срок до прогрессирования, дни/Time to progression, days	299,5 (150,8; 502)	252 (130; 553)	316 (163; 499)

Примечания: ¹ – p<0,001; ² – p<0,01; ³ – p<0,05; ИМТ – индекс массы тела; ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System – система классификации физического статуса пациентов, предложенная Американским обществом анестезиологов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; НЭО – нейроэндокринная опухоль; ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль; СППО – солидно-псевдопапиллярная опухоль; МКО – муцинозная кистозная опухоль; ВПМО – внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; таблица составлена авторами.

Notes: ¹ – p<0.001; ² – p<0.01; ³ – p<0.05; BMI – body mass index; ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System; ICU – intensive care unit; created by the authors.

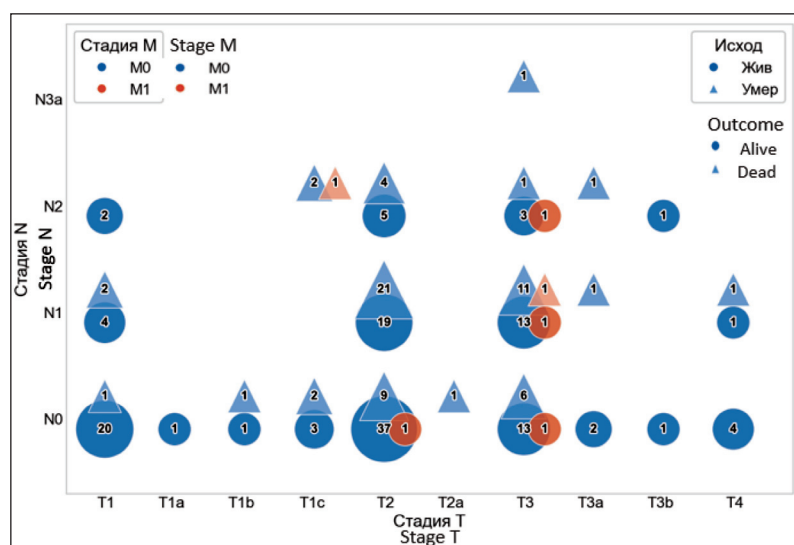


Рис. 1. Распределение стадий TNM в зависимости от исхода (n=201).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Distribution of TNM stages according to the outcome (n=201).
Note: created by the authors

Таблица 3/Table 3

Частота послеоперационных осложнений в зависимости от исхода Frequency of postoperative complications depending on the outcome

Признак/Characteristic	Все больные/ All patients (n=231)	Группа 1/ Group 1 (n=158)	Группа 2/ Group 2 (n=73)
Clavien–Dindo			
IIIa	34 (13,7 %)	26 (16,6 %)	8 (11,0 %)
IIIb	23 (10,0 %)	16 (10,1 %)	7 (9,6 %)
IVa	10 (4,3 %)	6 (3,8 %)	4 (5,5 %) ²
IVb	5 (2,2 %)	3 (1,9 %)	2 (2,7 %) ²
V	13 (5,6 %)	0 ¹	13 (17,8 %) ¹
Абдоминальные осложнения/Abdominal complications	148 (64,1 %)	98 (62,0 %)	50 (68,5 %)
Тромбоз легочной артерии/Pulmonary embolism	8 (3,5 %)	4 (2,5 %)	4 (5,5 %)
Кардиологические осложнения/ Cardiac complications	6 (2,6 %)	3 (1,9 %)	3 (4,1 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения/ Acute cerebrovascular accident	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0
Амилаза из дренажа, Ед/Drain amylase, U	268 (51; 3845,5)	238 (48,5; 4566,5)	299,5 (55,2; 1832,2)
Панкреатическая фистула/Pancreatic fistula			
B	52 (22,5 %)	27 (17,1 %)	25 (34,2 %)
C	22 (9,5 %)	10 (6,3 %)	12 (16,4 %) ²
Билиарная фистула/Biliary fistula			
B	10 (4,3 %)	6 (3,8 %)	4 (5,5 %)
C	4 (1,7 %)	0 ²	4 (5,5 %) ²
Гастростаз/Delayed gastric emptying			
B	28 (12,1 %)	20 (12,7 %)	8 (11,0 %)
C	22 (9,5 %)	11 (7,0 %)	11 (15,1 %) ²
Аррозивные кровотечения/Arrosive haemorrhage			
B	8 (3,5 %)	5 (3,2 %)	3 (4,1 %)
C	13 (5,6 %)	7 (4,4 %)	6 (8,2 %) ²

Примечания: ¹ – $p < 0,001$; ² – $p < 0,05$; таблица составлена авторами.

Notes: ¹ – $p < 0.001$; ² – $p < 0.05$; created by the authors.

чем в группе 1, – 52,1 % (38/73) vs 32,9 % (52/158) ($p < 0,05$).

У большинства пациентов зафиксирован I–III класс осложнений по классификации Clavien–Dindo (C–D), при этом IV класс тяжелых осложнений значительно чаще ($p < 0,05$) наблюдали во 2-й группе (табл. 3). Панкреатическую, билиарную фистулы и гастростаз класса C по классификации

ISGPS несколько чаще регистрировали в группе 2 ($p < 0,05$).

Частота сердечно-сосудистых осложнений (ТЭЛА, нарушения ритма сердца, острый инфаркт миокарда) была выше в группе 2, однако значимых различий не выявлено (табл. 3). Тринадцать пациентов умерли до выписки из стационара, 30-дневная летальность составила 5,6 % (95 % ДИ 3,0–9,4).

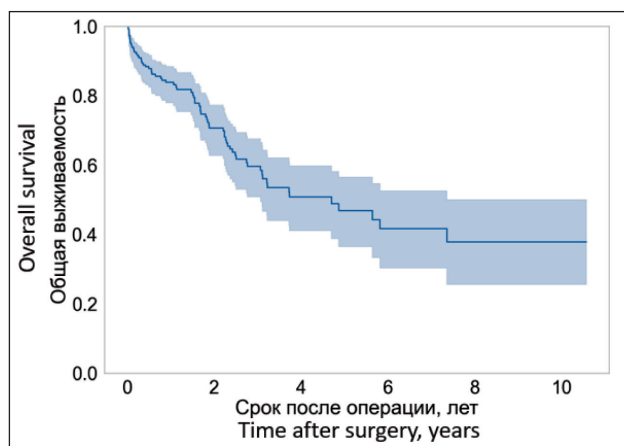


Рис. 2. Общая выживаемость, оцененная методом Каплана–Майера с 95 % ДИ (закрашенные области).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Overall survival estimated by the Kaplan–Meier method with 95 % confidence interval (shaded areas).

Note: created by the authors

Учитывая полученные результаты, помимо стадии опухолевого процесса по классификации TNM, к факторам риска развития неблагоприятного исхода по результатам настоящего исследования относятся: возраст старше 75 лет ($p < 0,001$), высокий риск по шкале ECOG и ASA, высокий уровень онкомаркера СА 19-9 и морфологический тип опухоли (протоковая аденокарцинома поджелудочной железы) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Прогрессирование/рецидив заболевания зарегистрированы у 62 (26,8 %) пациентов в среднем через 299 дней после оперативного лечения. Частота рецидивов была значимо выше в группе 2 ($p < 0,001$) (табл. 2). При оценке методом Каплана–Майера 90-дневная летальность составила 8,5 % (95 % ДИ 5,4–13,1) (рис. 2).

Обсуждение

Проведен подробный статистический анализ 231 пациента с периапулярными опухолями, которым выполнено радикальное оперативное вмешательство в объеме ПДР. Средний возраст пациентов в нашей серии наблюдений составил 62 года, что моложе, чем национальный медианный возраст в 67 лет у больных с аденокарциномой поджелудочной железы [6], 51,5 % пациентов были женского пола. Однако следует отметить, что средний возраст пациентов, перенесших ПДР по поводу рака поджелудочной железы в нашем центре, постепенно увеличивается, и эта тенденция, вероятно, сохранится в будущем по мере старения населения и расширения показаний для радикального оперативного вмешательства. Доля пациентов старше 75 лет, перенесших ПДР, составила 4,3 %.

У большинства пациентов оценка по шкале ASA составила 2–3-й класс операционного риска (89,6 %), преобладали больные с сопутствующей

патологией. Функциональный статус по шкале ECOG – 0 и 1 (45,5 и 38,4 % соответственно), средний ИМТ – 24,7 кг/м² (22,9; 27,1), доля пациентов с ИМТ более 30 кг/м² – 11,7 % (по мировым данным – 13,2 %) [6].

Средняя длительность госпитализации составила 18 дней, что соответствует национальным данным, средняя длительность госпитализации по мировым данным, – 8 дней, и она, скорее всего, основана на возможностях патронажной службы [7]. Средняя длительность операции составила 415 мин, а средний объем кровопотери – 150 мл (соответственно 380 мин и 800 мл, по данным центра Джона Хопкинса), что соответствует мировым данным [6, 7].

В нашем центре клинически значимые панкреатические фистулы (ПФ) класса С по классификации ISGPF были диагностированы в 9,5 % случаев после ПДР. По данным университетской клиники г. Хельсинки, частота развития клинически значимой ПФ класса В и С составила 7 % [8]. Различия по частоте возникновения ПФ, по данным литературы, были значительными – от 5 до 16 % между центрами [9, 10]. Доля ПФ класса В составила 22,5 % в нашей клинике.

Гастростаз является одним из наиболее частых осложнений после ПДР, он встречается в 15–40 % случаев [11, 12]. В нашем центре частота развития гастростаза класса В по классификации ISGPS составила 12,1 % [13, 14], класса С – 9,5 % [13, 14], что соответствует мировым данным.

Послеоперационное кровотечение после ПДР является опасным для жизни осложнением [15]. Частота поздних кровотечений варьирует от 3 до 16 %, по данным литературы, а смертность достигает 21 % [15]. В нашем центре частота ранних кровотечений (до 24 ч после ПДР), ассоциированных с техническими дефектами операции, составила 0,4 % [13, 14, 16]. Поздние кровотечения (более 24 ч после ПДР) класса В по классификации ISGPS зафиксированы в 3,5 % случаев, класса С – в 5,2 % [13, 14, 16], что соответствует данным руководства по результатам хирургии поджелудочной железы (не более 7,3 %) [6].

Частота развития билиарных фистул класса В и С, согласно руководству, не должна превышать 4,2 % [6], по данным нашего центра, количество фистул составило 6,1 %, что связано с кривой обучаемости преимущественно рПДР [16]. Доля общих осложнений класса III и IV по классификации Clavien–Dindo составила 31,2 %, что несколько выше рекомендованного уровня – 28,1 % [6, 7], и также обусловлена кривой обучаемости хирургов.

Уровень 30-дневной летальности после ПДР в настоящее время в нашем центре составляет 5,6 % [13, 14, 16], что несколько выше уровня, зафиксированного в крупных международных хирургических центрах и по данным руководства по

результатам хирургии поджелудочной железы, где 30-дневная летальность при ПДР должна составлять не более 3,7 % [6, 7]. Например, в больнице Джона Хопкинса (США) сообщалось о 1–2 % послеоперационной летальности среди почти 1 500 ПДР, а в Гейдельберге (Германия) – госпитальная летальность составила 3,9 % после более чем 2 000 резекций поджелудочной железы [7]. В японской базе данных по хирургии поджелудочной железы, содержащей 8 575 панкреатодуоденэктомий, госпитальная летальность составила 2,8 % [9].

Данные об общей и безрецидивной выживаемости, учитывая гетерогенную группу периапулярных опухолей, в данном исследовании не представлены и требуют дальнейшей углубленной оценки результатов каждой нозологической группы отдельно, в особенности протоковой аденокарциномы, с набором большей выборки пациентов, увеличением доли пациентов с T1–2N0–1 стадией и проведением многофакторного анализа совместно с онкологами и химиотерапевтами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lefor A.K. Robotic and laparoscopic surgery of the pancreas: an historical review. BMC Biomed Eng. 2019; 1: 2. doi: 10.1186/s42490-019-0001-4.
2. Komaropoulos M., Moris D., Beal E.W., Makris M.C., Mitrouslas A., Petrou A., Felekouras E., Michalinos A., Vailas M., Schizas D., Papalampros A. Total robotic pancreaticoduodenectomy: a systematic review of the literature. Surg Endosc. 2017; 31(11): 4382–92. doi: 10.1007/s00464-017-5523-z.
3. Strijker M., van Santvoort H.C., Besselink M.G., van Hillegersberg R., Borel Rinkes I.H., Vriens M.R., Molenaar I.Q. Robot-assisted pancreatic surgery: a systematic review of the literature. HPB (Oxford). 2013; 15(1): 1–10. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00589.x.
4. Yoon Y.S., Lee W., Kang C.M., Hong T., Shin S.H., Lee J.W., Hwang D.W., Song K.B., Kwon J.W., Sung M.K., Shim I.K., Lee J.B., Kim S.C.; for Korean Study Group on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (K-MIPS). Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for periaampullary tumors: a randomized clinical trial. Int J Surg. 2024; 110(11): 7011–19. doi: 10.1097/JS9.0000000000002035.
5. Stoffel E.M., Brand R.E., Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. Gastroenterology. 2023; 164(5): 752–65. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.012.
6. van Roessel S., Mackay T.M., van Dieren S., van der Schelling G.P., Nieuwenhuijs V.B., Bosscha K., van der Harst E., van Dam R.M., Liem M.S.L., Festen S., Stommel M.W.J., Roos D., Wit F., Molenaar I.Q., de Meijer V.E., Kazemier G., de Hingh I.H.J.T., van Santvoort H.C., Bonsing B.A., Busch O.R., Groot Koerkamp B., Besselink M.G.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Textbook Outcome: Nationwide Analysis of a Novel Quality Measure in Pancreatic Surgery. Ann Surg. 2020; 271(1): 155–62. doi: 10.1097/SLA.0000000000003451.
7. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., Arnold M.A., Chang D.C., Coleman J., Hodgin M.B., Sauter P.K., Hruban R.H., Riall T.S., Schlick R.D., Choti M.A., Lillemoe K.D., Yeo C.J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. J Gastrointest Surg. 2006; 10(9): 1199–210. doi: 10.1016/j.gassur.2006.08.018.
8. Seppänen H., Juuti A., Mustonen H., Haapamäki C., Nordling S., Carpelan-Holmström M., Sirén J., Luettges J., Haglund C., Kiviluoto T. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience. Scand J Surg. 2017; 106(1): 54–61. doi: 10.1177/1457496916645963.
9. Kimura W., Miyata H., Gotoh M., Hirai I., Kenjo A., Kitagawa Y., Shimada M., Baba H., Tomita N., Nakagoe T., Sugihara K., Mori M. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg. 2014; 259(4): 773–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000000263.
10. Хатков И.Е., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., Васнев О.С., Байчоров М.Э., Тютюнник П.С., Хисамов А.А., Андрианов А.В., Михневич М.В.

Заключение

Хирургическое лечение пациентов с опухолями периапулярной области безопасно при его выполнении в высокопоточных онкологических центрах, которые имеют в своем арсенале возможность выполнения всего спектра хирургических вмешательств (эндоскопические, чрескожные, эндоваскулярные, лапароскопические робот-ассистированные), с возможностью в последующем проведения эффективной лекарственной терапии. Низкий уровень 30-дневной летальности после ПДР в нашем центре (5,6 %) аналогичен показателям, зарегистрированным в крупных мировых онкологических центрах. В эпоху доступности современных методов диагностики, оптимизации маршрутизации пациентов с опухолевыми заболеваниями гепатопанкреатобилиарной области для хирургического лечения пациентов мы ожидаем значительного увеличения доли пациентов с ранней стадией заболевания и, следовательно, значимого увеличения выживаемости, в особенности пациентов с протоковой аденокарциномой.

Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция: эволюция результатов 215 операций. Анналы хирургической гепатологии. 2018; 23 (1): 47–54. [Khatkov I.E., Tsvirkun V.V., Izrailov R.E., Vasnev O.S., Baychorov M.E., Tyutyunnik P.S., Khisamov A.A., Andrianov A.V., Mikhnevich M.V. Laparoscopic Pancreatoduodenectomy: Results Evolution over 215 Procedures. Annals of HPB surgery. 2018; 23 (1): 47–54. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2018147-54. EDN: YVHAOO.

11. Simon R. Complications After Pancreatoduodenectomy. Surg Clin North Am. 2021; 101(5): 865–74. doi: 10.1016/j.suc.2021.06.011.

12. Parmar A.D., Sheffield K.M., Vargas G.M., Pitt H.A., Kilbane E.M., Hall B.L., Riall T.S. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. HPB (Oxford). 2013; 15(10): 763–72. doi: 10.1111/hpb.12129.

13. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Каралкин А.В., Василенко Е.И., Абрамов К.А., Ланцынова А.В. Определение оптимального варианта реконструктивного этапа панкреатодуоденальной резекции на основе модифицированного скинтиграфического исследования моторики ЖКТ. Анналы хирургической гепатологии. 2023; 28 (3): 48–55. [Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Karalkin A.V., Vasilenko E.I., Abramov K.A., Lantsynova A.V. Determination of the optimal reconstruction for pancreaticoduodenal resection based on modified scintigraphy of gastrointestinal motility. Annals of HPB surgery. 2023; 28 (3): 48–55. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2023-3-48-55. EDN: IXJQLG.

14. Тавобилов М.М., Карпов А.А., Абрамов К.А., Ланцынова А.В. Послеоперационный гастростаз после панкреатодуоденальной резекции: анализ методов диагностики. Московский хирургический журнал, 2023; (3): 27–33. [Tavobilov M.M., Karpov A.A., Abramov K.A., Lantsynova A.V. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: an analysis of diagnostic methods. Moscow Surgical Journal. 2023; (3): 27–33. (in Russian)]. doi: 10.17238/2072-3180-2023-3-27-33. EDN: AJGTVV.

15. Floortje van Oosten A., Smits F.J., van den Heuvel D.A.F., van Santvoort H.C., Molenaar I.Q. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2019; 21(8): 953–61. doi: 10.1016/j.hpb.2019.02.011.

16. Шабунин А.В., Андреев И.Л., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Ланцынова А.В., Аладин М.Н., Кудряш Е.Б., Абрамов К.А. Робот-ассистированная панкреатогастродуоденальная резекция: технические особенности и результаты 178 операций. Медицинская робототехника 2026; 1 (специальный выпуск): 32–42. [Shabunin A.V., Andreyev I.L., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Lantsynova A.V., Aladin M.N., Kudryash E.B., Abramov K.A. Robotic pancreaticoduodenectomy: technical details and results of 178 operations. Journal of Medical Robotics 2026; 1 (special issue): 32–42. (in Russian)]. doi: 10.63769/3033-6392-2025-1-1-32-42.

Поступила/Received 17.04.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 15.06.2026

Принята к публикации/Accepted 22.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шабунин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; директор, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (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 РАН, профессор кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9554-5553. Researcher ID (WOS): L-6836-2018. Author ID (Scopus): 57201310779. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

Багателья Зураб Антонович, доктор медицинских наук, первый заместитель директора, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры хирургии, трансплантологии, прикладной онкологии, 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.

Карпов Алексей Андреевич, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, ГБУЗ здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9877-4166. Researcher ID (WOS): P-3874-2017. ORCID: 0000-0002-5142-1302.

Андрейцев Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5952-5639. ORCID: 0000-0002-6756-9555.

Ланцынова Айса Владимировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города 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 города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8511-3396. Researcher ID (WOS): HPH-5187-2023. Author ID (Scopus): 58092186200. ORCID: 0000-0001-9871-114X.

Аладин Марк Николаевич, хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6291-4146. Researcher ID (WOS): GRJ-8256-2022. Author ID (Scopus): 58108632400. ORCID: 0000-0001-9671-390X.

Кудряш Евгений Борисович, аспирант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3975-1618. Researcher ID (WOS): PJA-7417-2026. Author ID (Scopus): 58513482800. ORCID: 0000-0002-7870-808X.

Лория Давид Иванович, клинический ординатор, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9229-7546. Researcher ID (WOS): PVD-4843-2026. ORCID: 0009-0008-1696-7722.

Егоров Егор Алексеевич, студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8889-9756. Researcher ID (WOS): PVC-6612-2026. Author ID (Scopus): 60166441000. ORCID: 0009-0006-3332-5807.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шабунин Алексей Васильевич: разработка концепции научной работы, утверждение окончательного варианта статьи, научное руководство.

Тавобилов Михаил Михайлович: научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.

Багателья Зураб Антонович: разработка концепции научной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Карпов Алексей Андреевич: научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.

Андрейцев Игорь Леонидович: научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.

Ланцынова Айса Владимировна: сбор материала, написание текста статьи, статистический анализ полученных результатов.

Абрамов Кирилл Андреевич: написание текста статьи, статистический анализ полученных результатов.

Аладин Марк Николаевич: написание текста статьи, статистический анализ полученных результатов.

Кудряш Евгений Борисович: написание текста статьи, статистический анализ полученных результатов.

Лория Давид Иванович: сбор материала, статистический анализ полученных результатов.

Егоров Егор Алексеевич: сбор материала, статистический анализ полученных результатов.

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 RAS, Head of Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Director, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AFE-8506-2022. Author ID (Scopus): 57201321065. ORCID: 0000-0002-4230-8033.

Mikhail M. Tavobilov, MD, DSc, Professor, Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-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.

Alexey A. Karpov, MD, DSc, Deputy Director, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Associate Professor, Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): P-3874-2017. ORCID: 0000-0002-5142-1302.

Igor L. Andeytsev, MD, DSc, Leading Researcher, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6756-9555.

Aysa V. Lantsynova, MD, PhD, Junior Researcher, Surgeon, Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-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 Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): HPH-5187-2023. Author ID (Scopus): 58092186200. ORCID: 0000-0001-9871-114X.

Mark N. Aladin, MD, Surgeon, Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GRJ-8256-2022. Author ID (Scopus): 58108632400. ORCID: 0000-0001-9671-390X.

Evgeniy B. Kudryash, MD, Postgraduate, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Surgeon, Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): PJA-7417-2026. Author ID (Scopus): 58513482800. ORCID: 0000-0002-7870-808X.

David I. Lorya, MD, Resident, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): PVD-4843-2026. ORCID: 0009-008-1696-7722.

Egor A. Egorov, student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): PVC-6612-2026. Author ID (Scopus): 60166441000. ORCID: 0009-0006-3332-5807.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey V. Shabunin: development of the study concept, approval of the final version, scientific supervision.

Mikhail M. Tavobilov: scientific guidance, approval of the final version of the article.

Zurab A. Bagateliya: development of the study concept, approval of the final version.

Alexey A. Karpov: scientific supervision, approval of the final version of the manuscript.

Igor L. Andeytsev: scientific supervision, approval of the final version of the manuscript.

Aysa V. Lantsynova: data collection, text writing, statistical analysis.

Kirill A. Abramov: text writing, statistical analysis.

Mark N. Aladin: text writing, statistical analysis.

Evgeniy B. Kudryash: text writing, statistical analysis.

David I. Lorya: data collection, statistical analysis.

Egor A. Egorov: data collection, 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 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.

Для цитирования: *Леонов О.В., Широкопад В.И., Юргель Ю.Н., Сихвардт И.А., Копыльцов Е.И., Долгих Д.В., Леонова А.О., Хуколенко А.А.* Интраоперационные и периоперационные нарушения целостности стенки прямой кишки после простатэктомии при раке предстательной железы в двух клинических центрах. Обзор методов лечения, исходов, наблюдения и онкологических результатов. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 77–85. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-77-85

For citation: *Leonov O.V., Shirokorad V.I., Yurgel Yu.N., Sikhvardt I.A., Kopyltsov E.I., Dolgikh D.V., Leonova A.O., Khukolenko A.A.* Intraoperative and perioperative rectal wall integrity disruptions after prostatectomy for prostate cancer in two clinical centers: a review of treatment methods, outcomes, follow-up, and oncologic outcomes. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 77–85. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-77-85

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ И ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ СТЕНКИ ПРЯМОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ПРОСТАТЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ. ОБЗОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ, ИСХОДОВ, НАБЛЮДЕНИЯ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

О.В. Леонов^{1,2}, В.И. Широкопад³, Ю.Н. Юргель¹, И.А. Сихвардт^{1,2},
Е.И. Копыльцов¹, Д.В. Долгих³, А.О. Леонова^{1,2}, А.А. Хуколенко¹

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области

«Клинический онкологический диспансер»

Россия, 644013, г. Омск, ул. Завертяева, 9/1

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27, стр. с 1 по 26

Аннотация

Цель исследования – проанализировать клинические данные пациентов с нарушением целостности стенки прямой кишки после простатэктомии, оценить долгосрочные хирургические и онкологические последствия и эффективность методов лечения. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинической информации о нарушении целостности стенки прямой кишки у 34 больных раком предстательной железы (РПЖ). **Результаты.** Биохимический рецидив диагностировался у 16 (47,1 %) мужчин с медианой 19,4 мес и медианой ПСА – 0,8 нг/мл. Местный рецидив диагностирован у 3 (8,8 %) пациентов через 3,9, 36,0 и 80,7 мес с показателями ПСА – 0,46 нг/мл, 1,275 нг/мл и 5,24 нг/мл соответственно. Генерализация РПЖ подтверждена у 10 (29,4 %) мужчин с медианой 50,3 мес и медианой ПСА – 18,7 нг/мл. Гормональная резистентность РПЖ сформировалась у 4 (11,8 %) пациентов. Медиана наблюдения за больными составила 85,1 мес. Одногодичная летальность – 2,9 %. Выбыли из-под контроля 3 пациента – через 12 мес, 1,5 года и 4 года без прогрессирования злокачественного новообразования. Подтверждено 10 летальных исходов от злокачественных новообразований (n=6), болезней системы кровообращения (n=3), противоправных действий, примененных к пациенту (n=1). На момент контроля жив 21 (67,7 %) пациент, из них у 12 (57,1 %) не зарегистрировано признаков прогрессирования РПЖ. **Заключение.** При интраоперационном и периоперационном нарушении целостности стенки прямой кишки после простатэктомии восстановление дефекта прямой кишки или длительное носительство мочевого и/или кишечных стом, возможно и пожизненное, не влияет на течение опухолевого процесса и не является непосредственной причиной сокращения продолжительности жизни мужчин.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатэктомия, прямая кишка, интраоперационные и периоперационные осложнения, нарушение целостности стенки прямой кишки.

INTRAOPERATIVE AND PERIOPERATIVE RECTAL WALL INTEGRITY DISRUPTIONS AFTER PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER IN TWO CLINICAL CENTERS: A REVIEW OF TREATMENT METHODS, OUTCOMES, FOLLOW-UP, AND ONCOLOGIC OUTCOMES

O.V. Leonov^{1,2}, V.I. Shirokorad³, Yu.N. Yurgel¹, I.A. Sikhvardt^{1,2}, E.I. Kopyltsov¹,
D.V. Dolgikh³, A.O. Leonova^{1,2}, A.A. Khukolenko¹

¹Clinical Oncology Center

9/1, Zavertyaeva St., Omsk, 644013, Russia

²Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

12, Lenina St., Omsk, 644099, Russia

³City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department

27, Istra settlement, p/o Stepanovskoye, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia

Abstract

Objective: to analyze clinical data from patients with rectal wall injury after prostatectomy, evaluate long-term surgical and oncologic outcomes, and assess the effectiveness of treatment methods. **Material and Methods.** A retrospective analysis of 34 patients with prostate cancer with rectal wall injury was conducted. **Results.** Biochemical recurrence was diagnosed in 16 men (47.1 %) with a median of 19.4 months and a median PSA of 0.8 ng/ml. Local recurrence was diagnosed in 3 patients (8.8 %) after 3.9 months, 36.0 months and 80.7 months with PSA values of 0.46 ng/ml, 1.275 ng/ml and 5.24 ng/ml, respectively. Generalization of prostate cancer was confirmed in 10 men (29.4 %) with a median of 50.3 months and a median PSA of 18.7 ng/ml. Hormonal resistance of prostate cancer developed in 4 patients (11.8 %). The median follow-up of patients was 85.1 months. One-year mortality was 2.9 %. Three patients were lost to follow-up after 12 months, 1.5 years, and 4 years without progression of malignant neoplasms. Ten deaths were confirmed from malignant neoplasms (n=6), circulatory diseases (n=3), and unlawful acts committed against the patient (n=1). At the time of follow-up, 21 patients (67.7 %) were alive, of whom 12 (57.1 %) showed no signs of prostate cancer progression. **Conclusion.** In case of intraoperative and perioperative disruption of the integrity of the rectal wall after prostatectomy, restoration of the rectal defect or long-term carriage of urinary and/or intestinal stomas, possibly lifelong, does not affect the course of the tumor process and is not a direct cause of a reduction in life expectancy in men.

Key words: prostate cancer, prostatectomy, rectum, intraoperative and perioperative complications, rectal wall integrity disruption.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста [1, 2]. По мнению отечественных [3, 4] и зарубежных авторов [5, 6], оперативное лечение РПЖ в сочетании с лимфодиссекцией является наиболее радикальным методом лечения. Простатэктомия (ПЭ) – серьезная операция, а при таком объеме вмешательства существуют риски развития осложнений на разных этапах лечения [7]. Кроме того, выполнение ПЭ сопряжено с риском повреждения окружающих тканей и органов, в частности прямой кишки [8, 9]. В современной литературе избегают упоминания об этом осложнении, а его частота зависит от хирургической техники и опыта оператора [10]. Нередко лечение дефектов прямой

кишки после ПЭ требует значительного времени и существенно влияет на качество жизни [11]. Отдаленные результаты лечения РПЖ могут варьировать, при этом у некоторых мужчин сохраняются анатомические дефекты и/или функциональные проблемы, вплоть до постоянной деривации кала и/или мочи [12]. Непрерывное совершенствование хирургических методик имеет решающее значение для минимизации риска нарушения целостности стенки прямой кишки при простатэктомии и улучшения долгосрочных результатов.

Цель исследования – проанализировать клинические данные пациентов с нарушением целостности стенки прямой кишки после простатэктомии, оценить долгосрочные хирургические и онкологические последствия и эффективность методов лечения.

Таблица 1/Table 1

Результаты заживления ушитого участка прямой кишки после хирургического вмешательства
Results of healing of the sutured section of the rectum after surgery

Результаты заживления ушитого участка прямой кишки/ Results of healing of the sutured section of the rectum	Кол-во пациентов/ Number of patients
Восстановлено самостоятельное мочеиспускание и дефекация/ Independent urination and defecation have been restored	13 (38,3 %)
Хирургическое вмешательство закончилось кишечной и мочевого стомой/ Surgery resulted in an intestinal stoma and a urinary stoma	15 (44,1 %)
Хирургическое вмешательство закончилось мочевого стомой/ Surgery resulted in an urinary stoma	5 (14,7 %)
Хирургическое вмешательство закончилось кишечной стомой/ Surgery resulted in an intestinal stoma	1 (2,9 %)
Всего/Total	34 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинической информации о нарушении целостности стенки прямой кишки у 34 пациентов, перенесших простатэктомию (n=34) позадилобным (n=27; 79,4 %) или лапароскопическим (n=7; 20,6 %) доступами с расширенной (n=13; 38,2 %) или стандартной (n=21; 61,8 %) лимфодиссекцией за период с 2001 по 2022 г. в двух клинических центрах: ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (n=19) и БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (n=15). От всех мужчин было получено письменное информированное согласие на хирургическое вмешательство.

Критериями включения в группу исследования являлись морфологически верифицированный рак предстательной железы; личное письменное информированное согласие пациента на проведение оперативного лечения в объеме простатэктомии; наличие любого нарушения целостности стенки прямой кишки, при котором прослеживалась причинно-следственная связь с выполненной ПЭ. Критериями исключения являлись промежуточный хирургический доступ при выполнении ПЭ; отказ пациента от простатэктомии, визитов и/или невозможность завершить наблюдение.

Всем пациентам первично проводилась биопсия простаты, при морфологическом исследовании биопсийного материала подтверждена аденокарцинома, медиана индекса Глисона составляла 7 баллов ([6–7]; 6–9). С учетом предоперационных данных чаще отмечался высокий (53,0 %; n=18) и чуть реже – промежуточный (41,2 %; n=14) риск возникновения рецидива и прогрессирования заболевания по индексу D'Amico, в 2 (5,8 %) наблюдениях пациенты были отнесены в группу низкого риска.

Интраоперационно выявленное нарушение целостности стенки прямой кишки после проста-

тэктомии (n=30) ушивалось ручным поперечным двухрядным кишечным швом рассасывающейся нитью ПГА 3/0 на атравматической колющей игле. Нарушение целостности стенки прямой кишки диагностировалось во внебрюшинном нижеампулярном отделе прямой кишки. Медиана протяженности дефекта 2,0 см ([1,5–2,0] 0,5–4,0). Периоперационные нарушения целостности стенки прямой кишки после простатэктомии (n=4) встречались с медианой 13,0 сут ([7,0–17,5] 5,0–18,0) при формировании пузырно-ректального свища и заканчивались мочевого (цистостомия) и/или кишечной (сигмостомия) стомами.

Медиана продолжительности оперативного вмешательства 190 мин ([150–210] 120–410). Медиана интраоперационной кровопотери 125 мл ([100–550] 100–1350). Заместительная гемотрансфузия потребовалась 2 (5,8 %) пациентам в объеме 330 мл и 800 мл.

Полученные результаты проведенных оперативных вмешательств представлены в табл. 1. В 13 (38,3 %) случаях ушитое нарушение целостности стенки прямой кишки после простатэктомии в послеоперационном периоде заживало первичным натяжением. У 21 (61,7 %) пациента требовалось проведение повторных оперативных вмешательств, в том числе реконструктивно-пластических, в связи с формированием пузырно-прямокишечного свища. В раннем послеоперационном (от момента операции и до выписки из стационара), и позднем послеоперационном (от момента госпитализации и до 30 дней после выписки из хирургического стационара) периодах все 34 пациента живы.

После простатэктомии у 14 (41,1 %) пациентов морфологически подтвержден локальный опухолевый процесс в пределах капсулы предстательной железы (T2a-T2c). Местнораспространенный РПЖ (T3a и T3b) наблюдался в 19 (55,0 %) случаях. Прорастание опухоли в окружающие ткани (прямую кишку) отмечено в 1 (2,9 %) наблюдении.

Метастатическое поражение лимфатических узлов (N+) регистрировалось у 9 (26,5 %) мужчин, N0 – у 25 (73,5 %) пациентов. Положительный хирургический край резекции (R+) выявлен у 8 (26,7 %) мужчин.

У 19 (55,9 %) больных РПЖ с нарушением целостности стенки прямой кишки простатэктомия выполнялась как самостоятельный метод лечения. Послеоперационная лекарственная терапия проводилась у 15 (44,1 %) мужчин. Длительность андроген-депривационной терапии составляла: >6 мес – 4 (26,7 %) пациента, > 12 мес – 8 (53,3 %), >24 мес – 1 (6,7 %), пожизненно – 2 (13,3 %) больных. В 1 (6,7 %) случае в комбинацию к адъювантной гормональной терапии добавлен цитостатик (доцетаксел) в течение 10 мес в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед.

Устранение нарушения целостности стенки прямой кишки после простатэктомии у 21 пациента оказалось безуспешным, что в дальнейшем потребовало реконструктивно-пластических операций, в том числе неоднократных. Хирургические вмешательства по устранению пузырно-прямокишечного свища и носительства мочевых дренажей выполнялись 18 пациентам с временной медианой – 7,1 мес ([4,0–10,6] 1,2–15,2). У 12 больных временная медиана до устранения кишечной стомы составила 13,9 мес ([11,3–20,1] 8,6–23,8). Ни у одного из пациентов после первичного ушивания повреждения прямой кишки или реконструктивно-пластических операций после простатэктомии не отмечалось нарушений удержания стула в раннем, в позднем или в отдаленном послеоперационном периоде. В результате консервативного и хирургического лечения постоянными носителями кишечной стомы остались 5 (14,7 %) пациентов, мочевого дренажа – 3 (8,8 %) больных.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США) [13, 14]. Характеристики пациентов и качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. При отсутствии нормального распределения в виде Me ([Q1 – Q3] min – max), где Me – медиана, Q1 – Q3 – интерквартильный размах, Q1 – 1-й (25 %) нижний квартиль, Q3 – 3-й (75 %) верхний квартиль, min – наименьшее значение в выборке, max – наибольшее значение в выборке. Анализ выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера, при этом цензурированными считали данные о пациентах, у которых за период наблюдения не наступил летальный исход, и о пациентах, выбывших из-под наблюдения по разным причинам [15, 16].

Результаты

При диспансерном наблюдении биохимический рецидив диагностирован у 16 (47,1 %) мужчин с медианой 19,4 мес ([11,3–48,3] 3,6–57,3), медиана ПСА – 0,8 нг/мл ([0,5–3,3] 0,21–48,1). В 6 (37,5 %) наблюдениях сразу назначена гормональная терапия в связи с биохимическим рецидивом, возникшим с медианой 14,2 мес ([7,6–25,2] 3,8–50,7), медиана ПСА – 6,0 нг/мл ([2,7–16,2] 0,46–48,1). В 10 (62,5 %) случаях при биохимическом рецидиве, выявленном с медианой 27,8 мес ([13,6–49,2] 3,6–57,3) со значением медианы ПСА – 0,6 нг/мл ([0,5–0,8] 0,21–1,88), немедленная гормональная терапия была отсрочена. При этом у 9 (90,0 %) мужчин на период наблюдения с медианой 9,7 мес ([5,9–18,0] 3,4–28,3) с приростом показателя медианы ПСА до 2,9 нг/мл ([2,0–4,7] 1,4–7,9) и у 1 (10,0 %) пациента с клинически не значимыми показателями повышения ПСА продолжено динамическое наблюдение.

Местный рецидив диагностирован у 3 (8,8 %) пациентов через 3,9, 36,0 и 80,7 мес с показателями ПСА, равными 0,46, 1,275 и 5,24 нг/мл соответственно. Во всех наблюдениях не проводилось морфологического подтверждения рецидива. Основным методом лечения у всех больных была гормональная терапия, в 2 (66,7 %) случаях к андроген-депривационной терапии добавлена дистанционная лучевая терапия до СОД 64 Гр и 74 Гр.

Генерализация РПЖ подтверждена лучевыми методами диагностики у 10 (29,4 %) мужчин с медианой 50,3 мес ([25,2–55,0] 7,6–119,0) со значением медианы ПСА 18,7 нг/мл ([9,2–19,7] 8,17–4,3). Чаще всего (80,0 %, n=8) наблюдались метастазы в кости скелета (табл. 2).

Гормональная резистентность РПЖ сформировалась у 4 (11,8 %) пациентов. Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ развился у 1 мужчины через 80,7 мес с показателем ПСА 28,5 нг/мл. На момент контроля в течение 14,5 мес проводится терапия нестероидным антиандрогеном II поколения (Энзалутамид). Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ диагностирован у 3 мужчин через 29,0, 113,0 и 140,4 мес с показателями ПСА, равными 114,0, 16,0 и 54,1 нг/мл соответственно. Терапию I линии получали все (n=3) мужчины, у 2 использовался ингибитор фермента цитохрома P450/17A1 (Абиратерон), в 1 случае – антиандроген II поколения (Энзалутамид). У 1 пациента продолжается противоопухолевая терапия Энзалутамидом (16 циклов).

Медиана наблюдения после операции составила 85,1 мес ([58,1–138,3] 10,4–210,1). Мониторинг прекращен по разным причинам (выехал из региона, отказ от диспансеризации) у 3 (8,8 %) пациентов через 12 мес, 1,5 и 4 года без прогрессирования злокачественного новообразования. В течение первого года после операции живы 33 (97,1 %) пациента. Одногодичная летальность составила 2,9 %. На момент контроля жив 21 (67,7 %) пациент. Медиана общей выживаемости – 183,4 мес (рис. 1). У 12 (57,1 %) пациентов не зарегистрировано признаков прогрессирования РПЖ. У 9

Таблица 2/Table 2

Локализация метастазов рака предстательной железы при прогрессировании**Localization of prostate cancer metastases during disease progression**

Метастазирование рака предстательной железы/ Prostate cancer metastasis	Количество пациентов/ Number of patients
Кости/Bones	6 (60,0 %)
Кости, лимфатические узлы региональные/Bones, regional lymph nodes	1 (10,0 %)
Кости, легкие, лимфатические узлы забрюшинные/Bones, lungs, retroperitoneal lymph nodes	1 (10,0 %)
Лимфатические узлы региональные/Regional lymph nodes	1 (10,0 %)
Головной мозг/Brain	1 (10,0 %)
Всего/Total	10 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Причины смерти больных с нарушением целостности стенки прямой кишки после простатэктомии**Causes of death in patients with rectal wall injury after prostatectomy**

Международная классификация болезней/ International Classification of Diseases	Диагноз/Diagnosis	Кол-во пациентов/ Number of patients
Класс II. Новообразования/Class II. Neoplasms	C61	5 (83,3 %)
	C67	1 (16,7 %)
Класс IX. Болезни системы кровообращения/ Class IX. Diseases of the circulatory system	I25	2 (67,7 %)
	I42	1 (33,3 %)
Класс XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних факторов/ Class XIX. Injuries, poisonings, and certain other consequences of exposure to external factors	T71	1 (100 %)
		1 (10,0 %)
Всего/Total		10 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

(42,9 %) – требуется проведение специального противоопухолевого лечения. Подтверждено 10 (32,3 %) летальных исходов (табл. 3), в том числе от злокачественных новообразований (n=6), болезней системы кровообращения (n=3), противоправных действий, примененных к пациенту (n=1). Рак предстательной железы явился причиной смерти 5 (50,0 %) пациентов.

Обсуждение

Поскольку простатэктомия является сложной хирургической процедурой, нарушение целостности стенки прямой кишки (ПК) всегда представляет собой потенциально серьезное, но редкое осложнение, которое может значительно ухудшить послеоперационные результаты и качество жизни пациента [17]. Чаще всего повреждение прямой кишки возникает при рассечении тканей между семенными пузырьками, простатой и ПК [18]. По результатам морфологического исследования биопсийного и операционного материала предстательной железы нами получены значительные различия. У пациентов с нарушением целостности стенки прямой кишки после простатэктомии были местнораспространенные опухоли с тотальным поражением простаты, в том числе

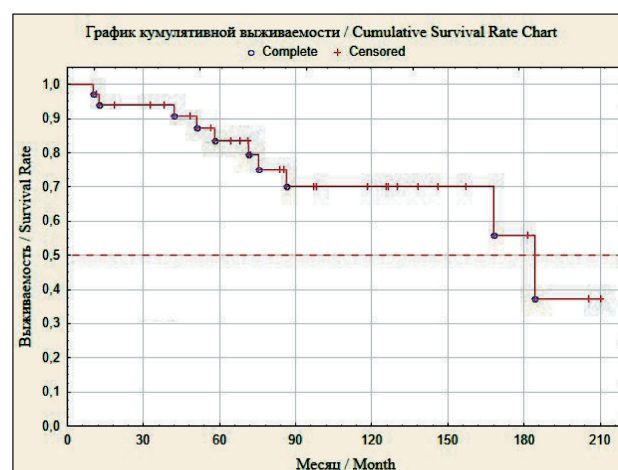


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с нарушением целостности стенки прямой кишки после простатэктомии (график Каплана–Майера).

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Overall survival of patients with rectal wall injury after prostatectomy (Kaplan–Meier plot). Note: created by the authors

при низкой дифференцировке опухоли с распространением за пределы капсулы и региональным метастазированием.

Адъювантная терапия назначается после простатэктомии при наличии неблагоприятных морфологических изменений (положительный хирургический край, экстракапсулярное распространение, инвазия семенных пузырьков, вовлечение лимфатических узлов) или определяемого уровня ПСА [19]. В послеоперационном периоде почти половине пациентов (44,1 %) показана специальная лекарственная терапия, чаще всего проводилась андроген-депривационная терапия (n=15), при метастатическом раке (n=1) – цитотоксическая терапия.

Особый интерес представляют данные, указывающие на необходимость неоднократных реконструктивно-пластических оперативных вмешательств, направленных как на устранение пузырно-прямокишечного свища, которые выполнялись в течение значительного временного периода, иногда более 1 года, после ПЭ, так и на закрытие кишечных (Me – 13,9 мес) и мочевых (Me 7,1 – мес) стом.

В своем развитии РПЖ проходит ряд клинических состояний, отражающих естественное течение болезни и реакцию на лечение [20]. После первичного этапа лечения у пациентов может наблюдаться повышение уровня ПСА или биохимический рецидив [21]. Клиницисты обычно оценивают уровень ПСА в динамике для подтверждения биохимического рецидива, который предшествует клиническому рецидиву [22]. По данным отечественной и зарубежной литературы, частота биохимического рецидива РПЖ после хирургического лечения у пациентов в группе промежуточного риска составляет 30 %, в группе высокого риска по шкале D'Amico – 46 % [23–25]. Тактика лечения при биохимическом рецидиве РПЖ зависит от данных объективной оценки и включает наблюдение или андрогенную депривационную терапию [26].

Проведенный лабораторный контроль на этапах динамического наблюдения подтвердил биохимическое прогрессирование у 16 (47,1 %) пациентов

из группы промежуточного (5/16; 31 %) и высокого (11/16; 69 %) риска при нарушении целостности стенки прямой кишки, которое наблюдалось через 2 года после ПЭ (Me – 19,4 мес). Из них 37,5 % пациентов уже через 1 год (Me – 14,2 мес) после простатэктомии с клинически значимым повышением ПСА (Me – 6,0 нг/мл) получали гормональную терапию. В значительно большем (62,5 %) числе наблюдений подтвержденный биохимический рецидив позволил на 1 год (Me – 12,9 мес) отложить назначение андроген-депривационной терапии – до прироста клинически значимых показателей ПСА (Me – 2,9 нг/мл).

Простатэктомия обеспечивает высокую продолжительность жизни больных РПЖ. По данным литературы, показатели 10-летней выживаемости составляют 75–94 %, 15-летней – 60–70 % [27, 28]. Медиана времени от подтвержденного биохимического рецидива до метастазирования обычно составляет 8 лет, а от доказанного метастазирования до смерти – 5 лет [29]. Медиана общей выживаемости, по нашим данным, составила 183,4 мес. Надо отметить, в структуре смерти пациентов 60 % случаев были связаны с проявлениями РПЖ.

Заключение

Нарушение целостности стенки прямой кишки после простатэктомии, своевременно интраоперационно выявленное и ушитое двухрядным кишечным швом, заживает первичным натяжением без осложнений только в 38,3 % случаев. В большинстве наблюдений (61,7 %) требуется проведение повторных, в том числе реконструктивно-пластических операций, в связи с формированием пузырно-прямокишечного свища. Восстановление стенки прямой кишки или длительное носительство мочевых и/или кишечных стом, возможно и пожизненное, не влияет на течение опухолевого процесса и не приводит к сокращению продолжительности жизни. Повреждение кишки при простатэктомии характерно для пациентов промежуточного и в большей мере высокого риска прогрессирования по критериям D'Amico и сопровождается высокой частотой биохимического рецидива и генерализацией рака предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019; 15(2): 15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Oncourology. 2019; 15(2): 15–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24. EDN: VMMGKE.
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019; 10(2): 63–89. doi: 10.14740/wjon1191.
3. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака простаты. М., 2006, 352 с. [Kogan M.I., Laurent O.B., Petrov S.B. Radical prostate cancer surgery. Moscow. 2006, 352 p. (in Russian)]. ISBN: 5-9704-0188-9. EDN: QLMQRH.
4. Зенюков А.С., Надейкин К.Ю., Покорский В.В., Еременко А.В.И., Шаповал А.А., Алёшин В.М., Блажук И.М. Лапароскопическая радикальная простатэктомия при лечении рака предстательной железы

- (опыт КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», г. Хабаровск). Здравоохранение Дальнего Востока. 2020; 4: 48–51. [Zenyukov A.S., Nadeshkin K.Yu., Pokorsky V.V., Yeremenko A. V., Shapoval A.A., Alyoshin V.M., Blashchuk I. M. Laparoscopic radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer (on the example of the Regional Clinical Center of Oncology, Khabarovsk). Public Health of the Far East. 2020; 4: 48–51. (in Russian)]. doi: 10.33454/1728-1261-2020-3-48-51. EDN: JUZIHD.
5. Touijer K.A., Vertosick E.A., Sjoberg D.D., Liso N., Nalavenkata S., Melao B., Laudone V.P., Ehdiaie B., Carver B., Eastham J.A., Scardino P.T., Vickers A.J. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer: Update from a Randomized Clinical Trial of Limited Versus Extended Dissection. Eur Urol. 2025; 87(2): 253–60. doi: 10.1016/j.eururo.2024.10.006.
6. Lestingi J.F.P., Guglielmetti G.B., Trinh Q.D., Coelho R.F., Pontes J. Jr., Bastos D.A., Cordeiro M.D., Sarkis A.S., Faraj S.F., Mitre A.I., Srougi M., Nahas W.C. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Random-

- ized Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2021; 79(5): 595–604. doi: 10.1016/j.euro.2020.11.040.
7. Земляной А.Б., Магомедов Ш.С., Ханалиев Б.В. Осложнения робот-ассистированной простатэктомии. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020; 15(1): 120–25. [Zemlyanov A.B., Magomedov Sh.S., Khanaliev B.V. Complications of robot-assisted prostatectomy. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2020; 15(1): 120–25. (in Russian)]. doi: 10.25881/BNMSC.2020.23.13.021. EDN: LOTZXM.
8. Чернышев И.В., Абдуллин И.И., Просянников М.Ю., Гурбанов Ш.Ш., Кешишев Н.Г. Осложнения экстраперитонеоскопических радикальных простатэктомий. *Онкоурология.* 2012; 3: 76–79. [Chernyshev I.V., Abdullin I.I., Prosyannikov M.Yu., Gurbanov Sh.Sh., Keshishev N.G. Complications of extraperitoneoscopic radical prostatectomies. *Oncourology.* 2012; 3: 76–79. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2012-8-3-76-79. EDN: PTTFMT.
9. Buckley J.C. Complications after radical prostatectomy: anastomotic stricture and rectourethral fistula. *Curr Opin Urol.* 2011; 21(6): 461–564. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834b7e1b.
10. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., van den Broeck T., Brundhorst O., Darragh J., Eberli D., De Meerleer G., De Santis M., Farolfi A., Gandaglia G., Gillessen S., Grivas N., Henry A.M., Lardas M., van Leenders G.J.L.H., Liew M., Linares Espinos E., Oldenburg J., van Oort I.M., Oprea-Lager D.E., Ploussard G., Roberts M.J., Rouvière O., Schoots I.G., Schouten N., Smith E.J., Stranne J., Wiegel T., Willems P.M., Tilki D. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024; 86(2): 148–63. doi: 10.1016/j.euro.2024.03.027.
11. Kim T.D., Thomas S., Kochar K., Park J.J., Marecik S. Transanal repair of a recto-urethral fistula after robotic prostatectomy. *J Vis Surg.* 2018; 4: 226. doi: 10.21037/jovs.2018.10.03.
12. Jeannot P., Faivre d'Arcier B., Bridoux V., Salamé E., Bruyère F., Ouassiss M. Long term outcome of multidisciplinary management of urethro-rectal fistula after urologic surgery. *J Visc Surg.* 2023; 160(2): 101–107. doi: 10.1016/j.jvisurg.2022.07.003.
13. Беляев А.М., Михнин А.Е., Рогачев М.В. Подготовка данных и анализ выживаемости в пакетах статистических программ MedCalc и Statistica. Учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб., 2022. 56 с. [Belyaev A.M., Mikhnin A.E., Rogachev M.V. Data preparation and survival analysis in the packages of statistical programs MedCalc and Statistica. Textbook for students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg, 2022. 56 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-6046979-6-2.
14. Riffenburgh R.H., Gillen D.L. *Statistics in Medicine.* 4th Edition. Academic Press, 2020. 786 p. ISBN: 9780128153284.
15. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М., 2021. 136 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Statistical methods in medicine. Moscow, 2021. 136 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-98811-635-6. EDN: CAMDPS.
16. Navidi W., Monk B. *Elementary Statistics.* 4th Edition. McGraw Hill, 2021. 848 p. ISBN: 978-1260727876.
17. Erdik A., Cimen H.I., Gul D., Atik Y.T., Akca Y.M., Halis F., Kose O., Saglam H.S. Rectal Injury During Radical Prostatectomy: Incidence, Management, and Outcomes in Single-Center Experience. *Cancers (Basel).* 2025; 17(7): 1129. doi: 10.3390/cancers17071129.
18. Romito I., Giannarini G., Rossanese M., Mucciardi G., Simonato A., Ficarra V. Incidence of Rectal Injury After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2023; 52: 85–99. doi: 10.1016/j.euro.2023.03.017.
19. Dudipala H., Dabbas M., Pandit K., Gurnani S.D., McKay R.R. Defining the Role of Postoperative Radio-Hormone Therapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2025; 27(8): 975–85. doi: 10.1007/s11912-025-01694-y.
20. Freedland S.J., Gao W., Lax A., Yang H., Ramaswamy K., Russell D., Hong A., Ivanova J.I. Real-world outcomes following biochemical recurrence after definitive therapy with a short prostate-specific antigen doubling time: potential role of early secondary treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2025; 28(3): 809–16. doi: 10.1038/s41391-024-00894-0.
21. Нюшко К.М., Перетухов В.М., Гаврилова В.Д., Алексеев Б.Я. Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. *Онкоурология.* 2021; 17(4): 100–110. [Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Gavrilova V.D., Alekseev B.Ya. Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery. *Oncourology.* 2021; 17(4): 100–110. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110. EDN: VAKWC.
22. Scharl S., Gartner L., Böhrer D.H.G., Siegmann A., Thamm R., Krafcsik M., Mayer B., Zips D., Ruf C., Wiegel T. Undetectable PSA predicts outcome after salvage radiotherapy for biochemical recurrence following radical prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2024; 200: 110476. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110476.
23. Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Мирзаханов Р.И., Халиль И.И. Эволюция спасительной терапии при биохимическом рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2023; 23(2): 38–51. [Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Tsubulskiy A.D., Mirzakhanov R.I., Khalil I.I. Evolution of salvage therapy for biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Herald of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2023; 23(2): 38–51. (in Russian)]. EDN: LNUHFW.
24. Falagarío U.G., Abbadi A., Remmers S., Björnebo L., Bogdanovic D., Martini A., Valdman A., Carrieri G., Menon M., Akre O., Eklund M., Nordström T., Grönberg H., Lantz A., Wiklund P. Biochemical Recurrence and Risk of Mortality Following Radiotherapy or Radical Prostatectomy. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(9): e2332900. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.32900.
25. Sciarra A., Santarelli V., Saliccia S., Moriconi M., Basile G., Santodirocco L., Carino D., Frisenda M., Di Piero G., Del Giudice F., Gentilucci A., Bevilacqua G. How the Management of Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Will Be Modified by the Concept of Anticipation and Incrementation of Therapy. *Cancers (Basel).* 2024; 16(4): 764. doi: 10.3390/cancers16040764.
26. Stensland K.D., Caram M.E.V., Herr D.J., Burns J.A., Sparks J.B., Elliott D.A., Shin C., Morgan T.M., Zaslavsky A., Hollenbeck B.K., Tsodikov A., Skolarus T.A. National Long-term Survival Estimates After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Urology.* 2024; 184: 135–41. doi: 10.1016/j.urology.2023.10.018.
27. Велев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местнораспространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства. *Онкоурология.* 2016; 12(1): 69–73. [Veliev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. Improvement of recurrence-free survival after radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in relation to the time of surgical intervention. *Oncourology.* 2016; 12(1): 69–73. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-69-73. EDN: WALWLD.
28. Barbas Bernardos G., Herranz Amo F., González San Segundo C., Caño Velasco J., Subirá Ríos D., Moralejo Gárate M., Mayor de Castro J., Aragón Chamizo J., Hernández Fernández C. Survival analysis of patients with prostate cancer and unfavorable risk factors treated with radical prostatectomy and salvage radiotherapy after biochemical recurrence and persistence. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2020; 44(10): 701–707. doi: 10.1016/j.acuro.2020.02.001.
29. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A., Eisenberger M., Dorey F.J., Walsh P.C., Partin A.W. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005; 294(4): 433–39. doi: 10.1001/jama.294.4.433.

Поступила/Received 24.11.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 18.05.2026

Принята к публикации/Accepted 15.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонов Олег Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Омск, Россия). SPIN-код: 7525-2382. Author ID (Scopus): 6701779054. ORCID: 0000-0001-6667-7135.

Ширококорд Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии, ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 7801674165. ORCID: 0000-0003-0310-2822.

Юргель Юрий Николаевич, онколог отделения хирургических методов лечения онкоурологии, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (г. Омск, Россия). SPIN-код: 9723-8776. Author ID (Scopus): 57218953119. ORCID: 0000-0002-9845-9383.

Сихвардт Иван Александрович, кандидат медицинских наук, онколог отделения хирургических методов лечения онкоурологии, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры хирургических болезней и урологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Омск, Россия). SPIN-код: 2438-8611. Author ID (Scopus): 57208280028. ORCID: 0000-0001-9072-7702.

Копыльцов Евгений Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургических методов лечения онкоурологии, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (г. Омск, Россия). SPIN-код: 4161-9560. Author ID (Scopus): 56534184800. ORCID: 0000-0003-3165-9118.

Долгих Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, онколог отделения онкоурологии, ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2983-7839. ORCID: 0009-0004-0289-8181.

Леонова Анастасия Олеговна, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапия) № 1, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Омск, Россия). SPIN-код: 3756-6980. Author ID (Scopus): 57218955262. ORCID: 0000-0001-9938-7038.

Хуколенко Алексей Александрович, ведущий программист отдела автоматизированных систем управления, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (г. Омск, Россия). SPIN-код: 3614-6192. ORCID: 0009-0004-8194-0332.

ВКЛАД АВТОРОВ

Леонов Олег Владимирович: координация и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Широкоград Валерий Иванович: координация и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Юргель Юрий Николаевич: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Сихвардт Иван Александрович: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Копыльцов Евгений Иванович: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Долгих Дмитрий Владимирович: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Леонова Анастасия Олеговна: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Хуколенко Алексей Александрович: статистическая обработка.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12), протокол № 11 от 16.09.22.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Leonov, MD, DSc, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Clinical Oncology Center; Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Omsk, Russia). Author ID (Scopus): 6701779054. ORCID: 0000-0001-6667-7135.

Valery I. Shirokorad, MD, DSc, Head of the Urologic Oncology Department, City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7801674165. ORCID: 0000-0003-0310-2822.

Yuri N. Yurgel, MD, Oncologist, Department of Surgical Treatment of Urologic Oncology, Clinical Oncology Center (Omsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218953119. ORCID: 0000-0002-9845-9383.

Ivan A. Sikhvardt, MD, PhD, Oncologist, Department of Surgical Treatment of Urologic Oncology, Clinical Oncology Center; Assistant, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Omsk, Russia). Author ID (Scopus): 57208280028. ORCID: 0000-0001-9072-7702.

Evgeny I. Kopyltsov, MD, PhD, Head of the Department of Surgical Treatment of Urologic Oncology, Clinical Oncology Center (Omsk, Russia). Author ID (Scopus): 56534184800. ORCID: 0000-0003-3165-9118.

Dmitry V. Dolgikh, MD, PhD, Oncologist, Department of Urologic Oncology, City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0004-0289-8181.

Anastasia O. Leonova, MD, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy) No. 1, Clinical Oncology Center; Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Omsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218955262. ORCID: 0000-0001-9938-7038.

Aleksey A. Khukolenko, Lead Programmer, Automated Control Systems Department, Clinical Oncology Center (Omsk, Russia). ORCID: 0009-0004-8194-0332.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Oleg V. Leonov: study design coordination and development, review of relevant publications, data acquisition for analysis, data analysis, statistical processing, and manuscript writing.

Valery I. Shirokorad: study design coordination and development, review of relevant publications, data acquisition for analysis, data analysis, and manuscript writing.

Yuri N. Yurgel: review of relevant publications, data acquisition for analysis, data analysis, and manuscript writing.

Ivan A. Sikhvardt: data acquisition for analysis, data analysis, and manuscript writing.

Evgeny I. Kopyltsov: data acquisition for analysis, data analysis.

Dmitry V. Dolgikh: data acquisition for analysis, data analysis.

Anastasia O. Leonova: review of relevant publications, data analysis, statistical processing, and manuscript writing.

Aleksey A. Khukolenko: statistical 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 Principles

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Omsk State Medical University (12, Lenina St., Omsk, 644099, Russia), protocol No. 11 dated September 16, 2022.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: *Калентьев В.В., Чичеватов Д.А., Глухов А.Е.* Способ формирования панкреатоеюноанастомоза после панкреатодуоденальной резекции при мягкой паренхиме поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 86–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-86-95
For citation: *Kalentjev V.V., Chichevatov D.A., Glukhov A.E.* A novel pancreaticojejunostomy technique after pancreaticoduodenectomy in case of the soft pancreatic parenchyma. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 86–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-86-95

A NOVEL PANCREATICOJEJUNOSTOMY TECHNIQUE AFTER PANCREATODUODENECTOMY IN CASE OF THE SOFT PANCREATIC PARENCHYMA

V.V. Kalentjev¹, D.A. Chichevatov², A.E. Glukhov²

¹Penza Regional Oncology Clinical Dispensary
37a, Prospect Stroiteley, Penza, 440066, Russia

²Penza State University
40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

Abstract

Introduction. In this paper we present a novel sleeve-shaped pancreaticojejunostomy (NSSP) technique developed for pancreaticoduodenectomies in case of soft pancreatic parenchyma. **Material and Methods.** The efficacy of NSSP was compared to “duct-to-mucosa” (DTMA), invaginational (IA), and catheter-guided (CGA) types of pancreatic anastomoses. A total of 173 pancreaticoduodenectomies were analyzed. **Results.** The rate of clinically relevant postoperative pancreatic fistulas (CR-POPF) was 6.6 % in the group of “duct-to-mucosa” anastomoses, 16.0 % in the group of invaginational anastomoses, and 22.2 % in the group of catheter-guided ones. CR-POPF have not been registered in the group of NSSP. The risk of CR-POPF after application of NSSP was significantly lower compared to the group of IA (OR 3.44 [2.63–11.11]), the group of CGA (OR 5.54 [3.41–8.22]) and did not differ from the group of DTMA (OR 1.19 [0.65–2.38]). **Conclusion.** The novel sleeve-shaped pancreaticojejunostomy has proved to be effective and in a short series of surgeries demonstrated the lowest rate of CR-POPF compared to other known types of anastomoses.

Key words: pancreaticoduodenectomy, pancreatic fistula, pancreatic anastomotic leakage, pancreaticojejunostomy.

СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ПАНКРЕАТОЕЮНОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ МЯГКОЙ ПАРЕНХИМЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Калентьев¹, Д.А. Чичеватов², А.Е. Глухов²

¹Пензенский областной онкологический клинический диспансер
Россия, 440066, г. Пенза, пр-т Строителей, 37а

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Аннотация

Введение. В работе предложен оригинальный муфтообразный панкреатоеюноанастомоз (ОМА), разработанный для панкреатодуоденальных резекций при мягкой поджелудочной железе. **Материал и методы.** В статье представлена техника выполнения ОМА и проведен анализ его эффективности по сравнению с «duct-to-mucosa» (ДТМА), инвагинационным (ИА) и катетер-направленным (КНА) панкреатическими анастомозами. Всего проанализированы 173 панкреатодуоденальные резекции. **Результаты.** Частота клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул (КЗ-ПОПФ)

в группах «duct-to-mucosa» анастомозов составила 6,6 %, инвагинационных анастомозов – 16,0 %, катетер-направленных анастомозов – 22,2 %, в группе ОМА панкреатических фистул не было. Риск КЗ-ПОПФ после применения ОМА был значимо меньше по сравнению с группой ИА (ОШ 3,44 [2,63–11,11]), группой КНА (ОШ 5,54 [3,41–8,22]) и не отличался от группы ДТМА (ОШ 1,19 [0,65–2,38]). **Заключение.** Оригинальный муфтообразный панкреатоеюноанастомоз оказался эффективным и в короткой серии операций продемонстрировал наименьшую частоту КЗ-ПОПФ по сравнению с другими известными типами анастомозов.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, панкреатическая фистула, несостоятельность панкреатического анастомоза, панкреатоеюноанастомоз.

Introduction

Creating the pancreatic anastomosis (PA) is one of the key points of a pancreaticoduodenectomy (PDE) reconstruction. It is obvious that the risk of the clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) of types B and C, as defined by International Study Group on Pancreatic Surgery [1], directly depends on reliability of PA.

In turn, it is common knowledge that mortality in the group of patients with CR-POPF varies from 5.0 to 40.0 % [2–5]. Postoperative hemorrhage, another life-threatening specific complication of PDE, usually develops due to CR-POPF and results in the higher mortality rate from 20.0 to 50.0 % [3].

Currently, more than 100 variants of pancreatic anastomoses have been proposed, among which pancreaticogastro- and pancreaticojejunostomy are distinguished. The latter, in turn, may be classified into 1) invaginational (IA), 2) “duct-to-mucosa” (DTMA), and 3) catheter-guided (CGA), external or internal tube drainage of the pancreatic duct being implied [6]. However, as modern meta-analyses show, no type has advantages and the rate of CR-POPF remains high, from 2.0 to 37.0 %, with an average of 13.0 % [11.0–15.0] [7, 8]. Overall, it can be stated that CR-POPF remains the “Achilles heel” of surgical pancreatology.

The main problem is the formation of PA with the soft, frail parenchyma of the pancreatic gland (PG), when the rate of the CR-POPF becomes the highest [9, 10]. In this article, we propose a novel pancreatic anastomosis developed specifically for the soft pancreas.

Material and Methods

Technique of the novel sleeve-shaped pancreaticojejunostomy

The novel pancreatic anastomosis (Russian Federation patent for invention No. 2857988) involves dense enveloping a pancreatic stump (PS) by a small intestine in a sleeve-shaped manner and the precise sewing of the pancreatic duct (PD) into the intestinal lumen. Upon completion of the resection stage, the first loop of the jejunum is brought to the pancreatic stump in a retrocolic position. Having been denuded 2–2.5 cm from the transection plane, the PS is passed through the aperture in the mesentery of the jejunal loop to be anastomosed (Fig. 1). The aperture mentioned is located directly at the mesenteric edge of the intestine. The size of the aperture in the mesentery must match

the PS as tight as possible. At the next stage, the PS is fixed to the ascending and descending loops of the intestine by two U-shaped sutures (Fig. 2).

The U-shaped sutures hold only the serous-muscular layer of the intestine, run along the axis of the main PD through the parenchyma of the PS, in such a way that the wall of the ascending and the descending loops of the intestine play the role of supporting pads, preventing the parenchyma of the gland from being cut through. The small intestine sleeve is then closed from below by one or two inter-intestinal sutures, involving a mesentery layer (Fig. 3).

After this, a precision anastomosis of the main PD to the descending intestinal loop is formed (Fig. 4). Pancreatic duct is sewn to the serous-muscular layer of the opening of the small intestine by interrupted sutures, the number of which depends on the diameter of the PD. When the aperture is formed in the intestine, the excess mucosa is excised as much as possible. Microsurgical instruments, optical magnification, monofilament non-absorbable suture material 6-0 or 7-0 are used. After the completion of the PD anastomosis, the ascending and descending loops of the intestine are sewn together with serous-muscular sutures, closing the intestinal sleeve at the front (Fig. 5).

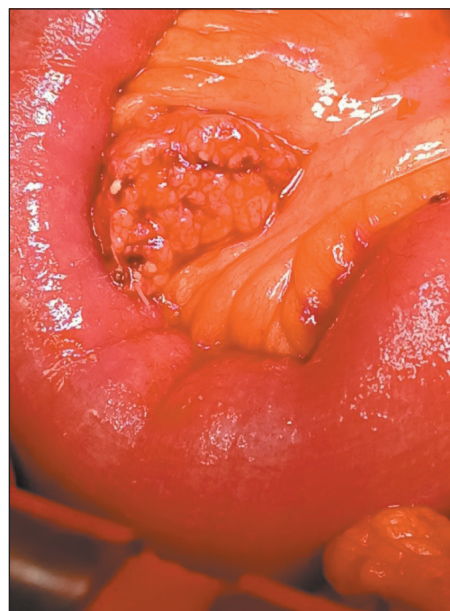


Fig. 1. The stump of the pancreas passed through the aperture in the mesentery. Note: created by the authors

Рис. 1. Культия ПЖ проведена через отверстие в брыжейке тонкой кишки. Примечание: рисунок выполнен авторами

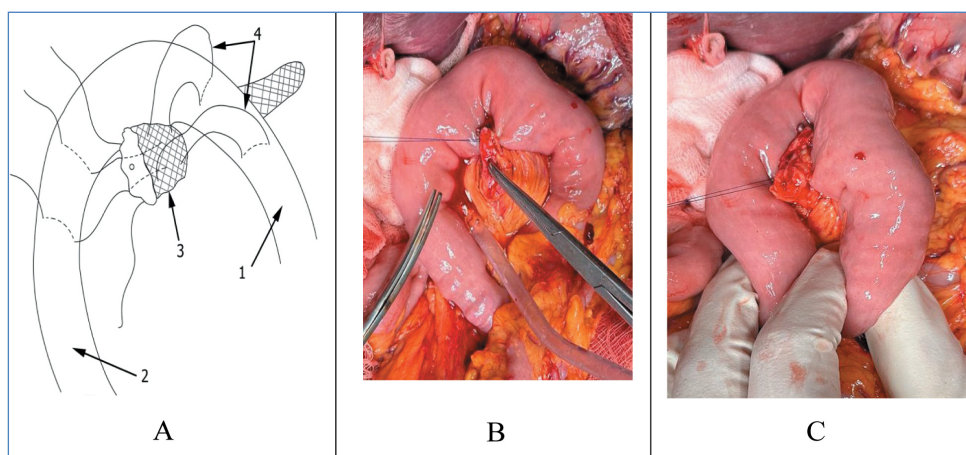


Fig. 2. Fixing of the pancreatic stump to the ascending and descending loops of the small intestine. A – fixation scheme: 1 – ascending loop, 2 – descending loop, 3 – pancreatic stump, 4 – lower and upper U-shaped sutures. B – the upper U-shaped suture is tied. C – the lower U-shaped suture is tied. Note: created by the authors

Рис. 2. Фиксация культи ПЖ к приводящей и отводящей петлям тонкой кишки. А – схема фиксации: 1 – приводящая петля, 2 – отводящая петля, 3 – культя ПЖ, 4 – верхний и нижний П-образные швы. В – завязан верхний П-образный шов. С – завязан нижний П-образный шов. Примечание: рисунок выполнен авторами

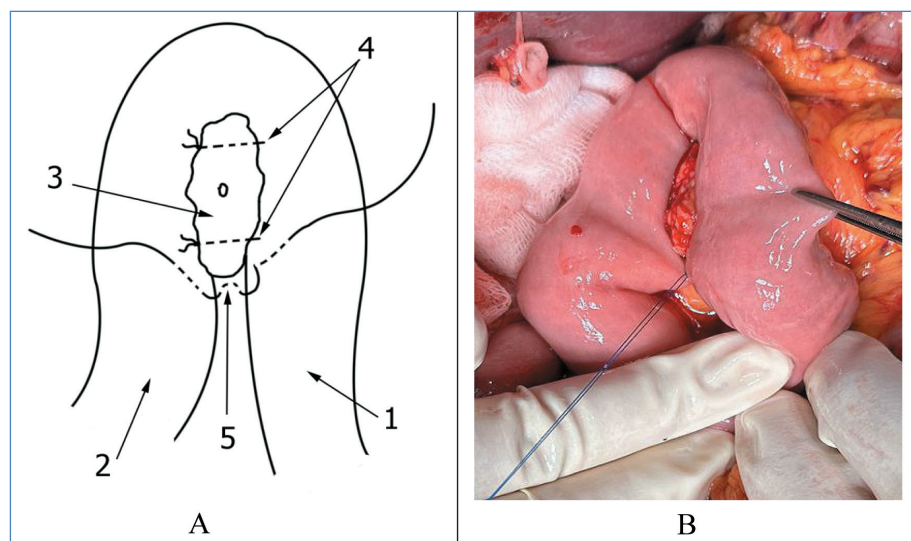


Fig. 3. Closure of the intestinal sleeve around the pancreatic stump from below. A – scheme: 1 – ascending loop, 2 – descending loop, 3 – pancreatic stump, 4 – lower and upper U-shaped sutures are tied, 5 – lower closing suture. B – view of intestinal sleeve closed around. Note: created by the authors

Рис. 3. Замыкание тонкокишечной муфты вокруг культи ПЖ снизу. А – схема замыкания: 1 – приводящая петля, 2 – отводящая петля, 3 – культя ПЖ, 4 – верхний и нижний П-образные швы завязаны, 5 – нижний замыкающий шов. В – вид замкнутой снизу тонкокишечной муфты. Примечание: рисунок выполнен авторами

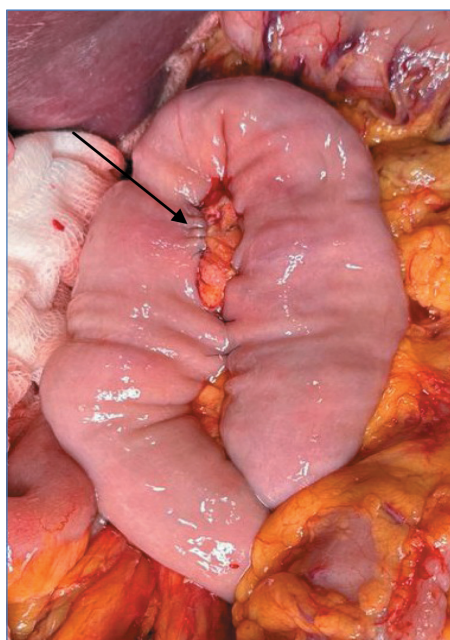


Fig. 4. Completed anastomosis of the pancreatic duct (the arrow). Note: created by the authors

Рис. 4. Сформированный панкреатикоюноанастомоз (стрелка). Примечание: рисунок выполнен авторами

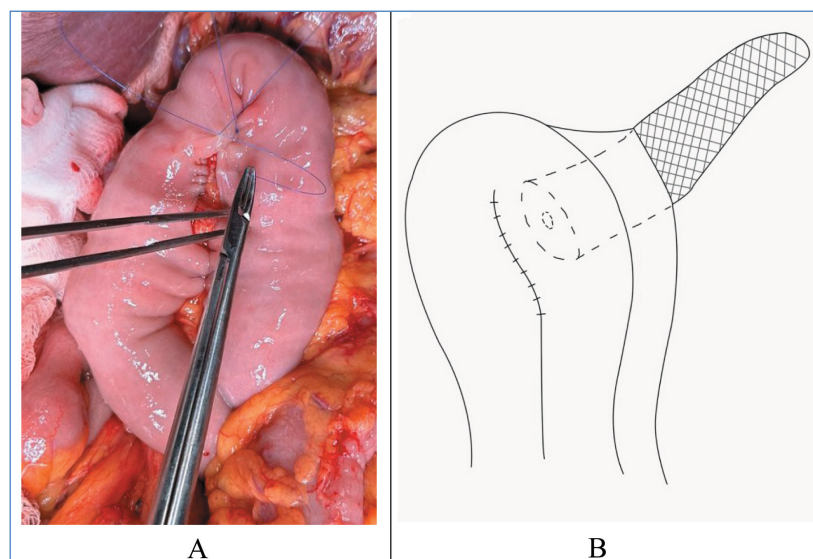


Fig. 5. Forming of the anterior wall of the anastomosis. A – serous-muscular interintestinal running suture. B – scheme of the pancreaticojejunostomy, final view. Note: created by the authors

Рис. 5. Формирование передней стенки анастомоза. А – серозно-мышечный межкишечный непрерывный шов. В – схема панкреатоеюноанастомоза, окончательный вид. Примечание: рисунок выполнен авторами

Patients characteristics

A total of 173 patients undergoing PDE between 2013 and 2025 were analyzed. The inclusion criteria for the study were: 1) PDE, 2) a periampullary tumor, 3) a chronic pancreatitis complicated by pain, obstructive jaundice, pancreatic hypertension. Exclusion criteria were: PDE performed as a multivisceral resection for a non-periampullary tumor invading the head of the PG or duodenum. Patient characteristics are presented in Table 1.

Pancreatic and duodenal carcinomas prevailed among all pathologies. Other malignant tumors were represented by a duodenal lymphoma and a metastasis of a colorectal carcinoma in the apical lymph nodes with invasion into the pancreas or duodenum. Pancreatitis and benign tumors did not exceed 10 % of all the diseases. Details of surgeries are given in Table 2.

Seven operations were multivisceral (4.0 %), 4 anatomical liver resections, 2 resections of the colon and 1 of the small intestine were performed. In 35 (20.2 %) patients PDE was associated with resection and angioplasty of main vessels: the resections of the hepatic artery and the superior mesenteric artery in 3 cases and venous porto-mesenteric resections in 33 ones.

PS parenchyma density and the diameter of the main pancreatic duct were recorded because they are risk factors for the CR-POPF, and were applied to assess an individual risk using Modified Fistula Risk Score developed by Kantor O. et al. (2017) [11]. The score is shown in Table 3.

The Cattle technique was applied to form “duct-to-mucosa” anastomoses [6], invaginational anastomoses were formed by the technique similar to that described

Table 1/ Таблица 1

Characteristics of patients included in the study Характеристики пациентов, вошедших в исследование

Показатели/Parameters	Значение/Value
Возраст, лет/Age, years (min – max; mean $\pm$ SD)/	36 – 80; 62.3 $\pm$ 9.7
Пол (мужской/женский)/Gender (males/females)	98 (56.6 %)/75 (43.4 %)
Индекс массы тела/Body mass index (min – Q25 – med – Q75 – max)	18.8 – 22.1 – 28.0 – 33.3 – 38.2
Механическая желтуха/Obstructive jaundice	112 (64.7 %)
Диагноз/Diagnosis	
Рак дистального отдела холедоха/Distal common bile duct carcinoma	7 (4.0 %)
Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы/Pancreatic neuroendocrine tumor	4 (2.3 %)
Рак большого дуоденального сосочка/Ampullary carcinoma	11 (6.4 %)
Рак двенадцатиперстной кишки/Duodenal carcinoma	38 (22.0 %)
Рак поджелудочной железы/Pancreatic ductal carcinoma	93 (53.8 %)
Прочие злокачественные опухоли/Other malignant tumors	3 (1.7 %)
Доброкачественные опухоли/Benign tumors	4 (2.3 %)
Панкреатит/Pancreatitis	13 (7.5 %)
T (1 – 2 – 3 – 4)*	14 – 22 – 89 – 30
N (0 – 1 – 2)	99 – 53 – 3

Примечания: * – T, N представлены только для первичных периапулярных опухолей; таблица составлена авторами.

Notes: * – T, N are presented only for primary periampullary tumors; created by the authors.

Table 2/Таблица 2

Surgical details Детали операций	
Показатели/Parameteres	Значение/Value
Плотность паренхимы поджелудочной железы/PG parenchyma density	
Плотная /Firm	122* (70.5 %)
Мягкая /Soft	50 (28.9 %)
Диаметр панкреатического протока/PD diameter	
≥6 мм/mm	130 (75.1 %)
3–6 мм/mm	42 (24.3 %)
Тип панкреатического анастомоза/Pancreatic anastomosis type	
“Duct-to-mucosa”	122 (70.5 %)
Инвагинационный/Invaginal	25 (14.5 %)
Катетер-направленный/Catheter-guided	9 (5.2 %)
Муфтообразный оригинальный/Novel sleeve-shaped	16 (9.2 %)

Notes: * – in one case there was no pancreatic anastomosis and PG parenchyma density likewise a PD diameter were not taken into account; created by the authors.

Примечания: * – в одном случае не было панкреатического анастомоза. Плотность паренхимы поджелудочной железы и диаметр панкреатического протока не оценивались; таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Modified Fistula Risk Score Модифицированная шкала риска панкреатической фистулы		
Фактор риска/Risk Factor	Отношение шансов (95 % ДИ)/ Odds Ratio (95 % CI)	Баллы риска/ Risk Score
Женский пол/Female	Референсное значение/Reference	0
Мужской пол/Male	2.15 (1.47–3.18)	2
ИМТ < 25 кг/м²/BMI < 25 kg/m²	Референсное значение/Reference	0
ИМТ ≥ 25 кг/м²/BMI ≥ 25 kg/m²	1.55 (1.04–2.32)	1
Общий билирубин ≥ 2 мг/дл/Total bilirubin ≥ 2 mg/dL	Референсное значение/Reference	0
Общий билирубин < 2 мг/дл/Total bilirubin < 2 mg/dL	2.07 (1.22–3.51)	1
Диаметр панкреатического протока/Diameter of PD		
≥ 6 мм/≥ 6 mm	Референсное значение/Reference	0
3–6 мм/3–6 mm	2.89 (1.11–7.48)	3
< 3 мм/< 3 mm	4.63 (1.77–12.10)	4
Поджелудочная железа высокой или промежуточной плотности/Firm or intermediate PG		
Мягкая поджелудочная железа/Soft PG	2.71 (1.64–2.62)	2
Всего/Total*		0–10

Notes: * – 0–2 points for negligible risk (0 % risk of CR-POPF), 3–6 points for low risk (<10 % risk of CR-POPF), 7–8 points for intermediate risk (10 % to 20 % risk of CR-POPF), and 9–10 points for high risk (>20 % risk of CR-POPF); BMI – body mass index; created by the authors.

Примечания: * – 0–2 балла, отсутствие риска (незначительный), 3–6 баллов, низкий риск, <10 %, 7–8 баллов, промежуточный риск, 10–20 %, и 9–10 баллов, высокий риск, >20 %; ИМТ – индекс массы тела; таблица составлена авторами.

by B.V. Sigua et al. (2021) [12]. When forming a catheter-guided anastomosis the PS was fixed “to the side” of the small intestine using U-shaped sutures, the catheter was inserted 1.5–2 cm into the PD and was fixed by a U-shaped suture. The catheter was delivered to the skin in the form of external pancreaticostomy.

Statistical analysis
All the statistical calculations were implemented using the freely distributable “R” programming language (v. 4.4.1), integrated developer’s environment “RStudio” 2024.09.1 Build 394 © 2009–2024 Posit

Software, PBC, and statistical package “JASP” (v. 0.18.3, Built on Jan 11 2024, © 2013–2024 University of Amsterdam). The probability of the type I error of $p=0.05$ was regarded as the threshold of statistical significance. Descriptive statistics were represented as a mean, median, quartiles (Q25, Q75), standard deviation (SD), and a standard error (SE); a 95 % confidence interval (95 % CI) was used. Fisher’s exact test and Pearson’s χ^2 test were applied to analyze contingency tables. We performed Bayesian regression analysis using the R library “brms” (Bayesian Regression Models using “Stan”, v. 2.21.0, <https://github.com/>

Table 4/Таблица 4

The rate of CR-POPF by the type of a pancreatic anastomosis
Частота КЗ-ПОПФ при различных типах панкреатических анастомозов

Тип анастомоза/Type of anastomosis	КЗ-ПОПФ/CR-POPF		Всего/Total
	Нет/No	Есть/Yes	
«Duct-to-mucosa»	114	8 (6.6 %)	122
Инвагинационный/Invaginal	21	4 (16.0 %)	25
Муфтообразный оригинальный/Novel sleeve-shaped	16	0	16
Без анастомоза/No anastomosis	0	1	1
Катетер-направленный/Catheter-guided	7	2 (22.2 %)	9
Всего/Total	158	15	173

Notes: CR-POPF – clinically relevant postoperative pancreatic fistula; created by the authors.

Примечания: КЗ-ПОПФ – клинически значимая послеоперационная панкреатическая фистула; таблица составлена авторами.

Table 5/Таблица 5

The individual risk of CR-POPF by groups of pancreatic anastomoses
Индивидуальный риск КЗ-ПОПФ при различных типах панкреатических анастомозов

Тип анастомоза/Type of anastomosis		Степень риска/Degree of Risk				Всего/Total
		Высокий/ High	Промежу- точный/ Intermediate	Низкий/ Low	Незначи- тельный/ Negligible	
«Duct-to-mucosa»	Кол-во/Count	0.00	1.00	56.00	65.00	122.00
	% по строке/within row	0.00 %	0.82 %	45.90 %	53.28 %	100.00 %
Инвагинационный/ Invaginal	Кол-во/Count	3.00	9.00	9.00	4.00	25.00
	% по строке/within row	12.00 %	36.00 %	36.00 %	16.00 %	100.00 %
Муфтообразный оригинальный/ Novel sleeve-shaped	Кол-во/Count	2.00	5.00	7.00	2.00	16.00
	% по строке/within row	12.50 %	31.25 %	43.75 %	12.50 %	100.00 %
Катетер-направленный/ Catheter-guided	Кол-во/Count	0.00	7.00	2.00	0.00	9.00
	% по строке/within row	0.00 %	77.78 %	22.22 %	0.00 %	100.00 %
Всего/Total	Кол-во/Count	5.00	22.00	74.00	71.00	172.00
	% по строке/within row	2.91 %	12.79 %	43.02 %	41.28 %	100.00 %

Notes: CR-POPF – clinically relevant postoperative pancreatic fistula; created by the authors.

Примечания: КЗ-ПОПФ – клинически значимая послеоперационная панкреатическая фистула; таблица составлена авторами.

Table 6/Таблица 6

Comparison of the efficiency of NSSP with the efficiency of other types of anastomoses
Сравнение эффективности муфтообразного оригинального анастомоза с эффективностью других типов анастомозов

Тип анастомоза для сравнения/Type of anastomosis to compare	ОШ (95 % ДИ)/ OR (95 % CI)
«Duct-to-mucosa»	1.19 (0.65–2.38)
Инвагинационный/Invaginal	3.44 (2.63–11.11)
Катетер-направленный/Catheter-guided	5.54 (3.41–8.22)

Notes: OR (95% CI) – odds ratio and 95% confidence interval; created by the authors.

Примечания: ОШ (95 % ДИ) – отношение шансов и 95 % доверительный интервал; таблица составлена авторами.

paul-buerkner/brms). For bootstrap testing (calculation of OR) R-package “fwb” (Fractional Weighted Bootstrap, v. 0.5.1, <https://ngreifer.github.io/fwfb/>, <https://github.com/ngreifer/fwfb> Maintainer: Noah Greifer <noah.greifer@gmail.com>) was applied.

Results

In total, 15 (8.7 %) CR-POPF of types B and C have been registered after 173 PDE. The rate of CR-POPF by the variant of a pancreatic anastomosis is presented

in Table 4. The differences in Table 4 are statistically significant (Pearson’s $\chi^2=16.5$, $df=4$, $p=0.002$).

The study used a Modified Fistula Risk Score to assess the risk of CR-POPF. The individual risk of CR-POPF by groups of pancreatic anastomoses is presented in Table 5.

The differences in Table 5 are statistically significant (Pearson’s $\chi^2=90.6$, $df=9$, $p<0.001$). It should be noted that the soft parenchyma of the PG was observed in 8.2 % in the group of DTMA (10 out of 122),

Table 7/Таблица 7

Results of regression modeling of the expected rate of a CR-POPF
in different types of pancreatic anastomoses

Результаты регрессионного моделирования ожидаемой частоты КЗ-ПОПФ при различных типах
анастомозов

Family: bernoulli; Links: mu=logit; Formula: fistula ~ 1 + (1|anastomosis); Data: df (Number of observations: 172)/
Распределение Бернулли; Функция связи: логит-преобразование; Модель: fistula ~ 1 + (1|anastomosis);
Количество наблюдений: 172

Draws: 4 chains, each of iter=2000; warmup=1000; thin=1; total post-warmup draws=4000/
Аргументы функции моделирования brm пакета brms: количество цепей=4; количество итераций в цепи=2000;
период прогрева=1000 итераций; толщина цепи=1; выбрано после прогрева=4000 итераций

Multilevel Hyperparameters: ~anastomosis (Number of levels: 4)/Многоуровневые гиперпараметры:
~anastomosis (Количество уровней: 4)

	Estimate/ Оценка	SE	l-95 %	u-95 %	$\hat{R}$	Bulk_ESS	Tail_ESS
sd (Intercept)/sd(Константа)	1.23	1.02	0.05	3.82	1.00	805	1181
Individual intercepts/Индивидуальные константы:							
Intercept (type 1 “duct-to-mucosa”)/ Константа (тип 1 «duct-to-mucosa»)	-2.63	0.34	-3.34	-2.00			
Intercept (type 2 “invaginalational”)/ Константа (тип 2 «инвагинационный»)	-1.95	0.53	-2.96	-0.92			
Intercept (type 3 “catheter guided”)/ Константа (тип 3 «катетер-направленный»)	-1.86	0.76	-3.31	-0.34			
Intercept (type 4 “sleeve-shaped”)/ Константа (тип 4 «муфтообразный»)	-3.41	1.52	-7.43	-1.74			
Regression coefficients/Коэффициенты регрессии:							
Intercept/Константа	-2.24	0.80	-3.88	-0.31	1.00	904	680

Notes: SE – standard error; l-95 % – lower border of the 95 % CI; u-95 % – upper border of the 95 % CI; $\hat{R}$ – potential scale reduction factor;
Bulk_ESS – effective sample size for the central part of the posterior distribution; Tail_ESS – effective sample size for the tail parts of the posterior
distribution; created by the authors.

Примечания: SE – стандартная ошибка оценки; l-95 % – нижняя граница 95 % ДИ; u-95 % – верхняя граница 95 % ДИ; $\hat{R}$ – потенциальный
коэффициент уменьшения масштаба; Bulk_ESS – эффективное количество выбранных значений для центральной части апостериорного
распределения; Tail_ESS – эффективное количество выбранных значений для «хвостов» апостериорного распределения; таблица составлена
авторами.

68.0 % in the group of IAs (17 out of 25), 87.5 % in the group of NSSPs (14 out of 16), and 100.0 % in the group of CGAs (9 out of 9).

The efficacy of the NSSP was compared pairwise with other variants of pancreaticojejunostomies. As the invaginalational, catheter-guided and novel sleeve-shaped anastomosis groups had limited observations, classical mathematical statistical methods were not applied. Bootstrap machine learning was used, the odds ratio (OR) was estimated as a measure of differences between groups. The result of the comparative analysis is shown in Table 6.

As the last analysis, a regression model of the expected rate of CR-POPF was fitted for different anastomosis variants. The result of regression modeling is presented in Table 7.

This was a multilevel Intercept-only model, the type of the anastomosis played the role of the grouping variable. Based on the regression coefficients and confidence intervals, the following expected rates of CR-POPF for different types of anastomoses were calculated: 1) for the DTMA – 6.7 % (3.4–11.9); 2) for the IA – 12.6 % (4.9–28.5); 3) for the CGA – 13.6 % (3.5–41.6), 4) for the NSSP – 3.2 % (+0.00–14.9).

The computed CR-POPF rates were relevant to the observed ones (Table 4).

Discussion

The best results (the lowest CR-POPF rates) were observed in the DTMA and NSSP anastomosis groups, with no statistically significant differences between them (Table 6). However, it should be noted that the individual risk of the fistula in the DTMA group was significantly lower than in the NSSP group, and the soft parenchyma of the PG as the main risk factor for CR-POPF in the NSSP group was found 10 times more often. All CR-POPF in the DTMA group were observed in patients with soft parenchyma of the PG. Thus, DTMA is well-proven only in dense parenchyma cases and it should not be recommended in soft parenchyma ones.

Catheter-guided and invaginalational anastomoses were applied primarily in patients with high risk of the CR-POPF as a possible alternative to the DTMA anastomosis. Unfortunately, these variants of junctions proved ineffective, the chance of the CR-POPF was 3.5–5.5 times higher than in the NSSP. Just the first empirical evaluation of short series of these anastomo-

ses demonstrated an unacceptable rate of CR-POPF (Table 4). This was a reason to completely abandon their use. As technological shortcomings of CGA and IA one may note: 1) easy breaking of sutures passed through a soft parenchyma of the PG and dislocation of the PG from the small intestine sleeve of any design, 2) complexity to control the PD catheter position and unexpected migration of the catheter. All this inevitably resulted in a complete dehiscence of the pancreatic anastomosis.

NSSP has been developed specifically for the soft PG in order to prevent the technical problems mentioned above. Therefore, some technical requirements for the intestine to a soft PG anastomosis have been formulated a priori: 1) the pancreatic duct should be sewn into the intestine separately and precisely, 2) the PS should always be surrounded by a dense small bowel sleeve that prevents pancreatic juice leakage in the case of PD anastomosis insufficiency, 3) the fixing sutures between the pancreas and the intestine must not cut themselves through, which prevents the dislocation of the PS from the intestinal sleeve and the dehiscence of the anastomosis.

We believe, the proposed design of the NSSP largely meets these requirements. Passing the PS through the mesentery greatly facilitated the technical implementation of the whole design: we did not consider the mesentery to be an additional barrier for pancreatic juice and did not fix it. This trick had been used before, for example in the structure of the esophageal anastomosis. The key technical point of the NSSP is U-shaped fixing sutures. On both sides they are supported by intestinal walls which play the role of “ideal natural viable” supporting pads, excluding cutting the sutures through. The transpancreatic passing of U-shaped sutures at a distance from the edge of the PS allowed reducing their number to 2 and at the same time preventing dislocation of the gland from the intestinal sleeve. The possibility of precise suturing of the PD in all the cases, for example, if its diameter is less than 3 mm, seems to be debatable. In our series of 16 operations with NSSP, we always managed to identify the PD applying a 4-fold optical magnification and sew it into the bowel lumen.

Pancreatic anastomoses of similar design had been developed earlier. For example, the options proposed

by V.F. Kasatkin et al. (1999) [13], A.J. Barannikov et al. (2016) [14] are known. The authors applied a purse-string suture and a semipurse-string sutures running along the mesenterial margin of the intestine to ensure the tight adherence of the sleeve with extra-organ (outside the PG) fixation of these sutures. In our opinion, purse-string sutures deteriorate the blood supply of the intestine, and their extra-organ fixation may be unreliable in case of inflammatory or necrotic tissue changes, such as pancreatitis/ pancreonecrosis or a fistula of type A. In our series of 16 NSSP, pancreatitis/ pancreonecrosis was recorded in 4 observations, with no anastomosis failure. In addition, with the unchanged soft PG, there are usually no strong tissues suitable for fixation around it. Therefore, we preferred the fixing of the intestinal sleeve on the PG itself. However, the obvious advantage of the anastomoses proposed by the authors is in the complete absence of sutures passed through the parenchyma of the PG, which undoubtedly reduces the trauma of the organ.

Limitations

The small size of the groups in which the IA, CGA and NSSP were used did not allow for the application of classical mathematical statistics and resulted in large enough confidence intervals for estimates of central tendencies in the groups. For ethical reasons, we stopped recruitment of patients into the IA and CGA groups because the unacceptable rate of CR-POPF was obvious. The application of machine learning helped to overcome the problem of small size samples.

Conclusion

Clinically relevant post-operative pancreatic fistulas remain a key problem of modern surgical pancreatology. Despite the large number of developed pancreatic anastomoses the search for new techniques and designs continues. The anastomosis proposed in this study is adapted for prevention of pancreatic fistulas in the most difficult circumstances, with a high risk of complications against a soft parenchyma pancreas. The novel sleeve-shaped pancreaticojejunostomy proved effective and in a short series of surgeries demonstrated the lowest rate of CR-POPF compared to other known types of anastomoses. For more strong inference further studying is necessary.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Asbun H.J., Besselink M.G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-Del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D.J., Hackert T., Izbicki J., Lillemoe K.D., Neoptolemos J.P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S.V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C.M., Wolfgang C.L., Yeo C.J., Salvia R., Buchler M.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017; 161(3): 584–91. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
2. Pedrazzoli S., Brazzale A.R. Systematic review and meta-analysis of surgical drain management after the diagnosis of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: draining-tract-targeted works better than standard management. *Langenbecks Arch Surg*. 2020; 405(8): 1219–31. doi: 10.1007/s00423-020-02005-8.

3. Xiang C., Chen Y., Liu X., Zheng Z., Zhang H., Tan C. Prevention and Treatment of Grade C Postoperative Pancreatic Fistula. *J Clin Med*. 2022; 11(24): 7516. doi: 10.3390/jcm11247516.
4. Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Колесник Я.И., Кучин Д.М. Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 360–67. [Zagayinov V.E., Kiselev N.M., Kolesnik Ya.I., Kuchin D.M. Vascular complications of pancreaticoduodenal resection: prevention and treatment. *Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 360–67. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-360-367. EDN: QTSIYQ.
5. Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстомятов С.Е., Бубликов А.Е., Панова А.В., Попова В.О. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с использованием машинного обучения. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(6): 25–34. [Suvorov V.A., Panin S.I., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Tol-

stopoyatov S.E., Bublikov A.E., Panova A.V., Popova V.O. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using machine learning. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(6): 25–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-25-34. EDN: JSYMET.

6. Olakowski M., Grudzińska E., Mrowiec S. Pancreaticojejunostomy - a review of modern techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 2020; 405(1): 13–22. doi: 10.1007/s00423-020-01855-6.

7. Hai H., Li Z., Zhang Z., Cheng Y., Liu Z., Gong J., Deng Y. Duct-to-mucosa versus other types of pancreaticojejunostomy for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 3(3): CD013462. doi: 10.1002/14651858.CD013462.

8. Калентьев В.В., Чичеватов Д.А., Глухов А.Е. Панкреатическая фистула после панкреатодуоденальной резекции: систематический обзор литературы и метаанализ. *Поволжский онкологический вестник*. 2025; 16(3): 57–64. [Kalentjev V.V., Chichevatov D.A., Glukhov A.E. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy (whipple procedure): A systematic review and meta-analysis. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2025; 16(3): 57–64. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2025-3-57-64. EDN: CRQZFG.

9. Lapisatepun W., Wongsu W., Chanthima P., Junrungsee S., Lapisatepun W. Higher cumulative fluid following a pancreaticoduodenectomy as a single modifiable factor for post-operative pancreatic fistula: An analysis of risk factor. *Asian J Surg*. 2022; 45(1): 401–406. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.06.033.

10. Chen G., Zheng Z., Yi H., Yue Q., Li L. An analysis of risk factors for clinically relevant pancreatic fistulas after laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(20): e33759. doi: 10.1097/MD.00000000000033759.

11. Kantor O., Talamonti M.S., Pitt H.A., Vollmer C.M., Riall T.S., Hall B.L., Wang C.H., Baker M.S. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2017; 224(5): 816–25. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.054.

12. Сизга Б.В., Земляной В.П., Захаров Е.А., Цикоридзе М.Ю., Напалков А.Н. Оригинальный способ формирования терминолатерального панкреатоеюноанастомоза. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2021; 14(1): 25–32. [Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Zakharov E.A., Tsikoridze M.Yu., Napalkov A.N. The Original Method for the Formation of Terminolateral Pancreatojejunooanastomosis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery* 2021; 14(1): 25–32. (in Russian)]. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-25-32. EDN: ROXZWH.

13. Касаткин В.Ф., Снежко А.В., Маслов А.А., Максимов А.Ю., Круглов С.В. Способ формирования панкреатокишечного анастомоза. Патент РФ № 2155000. Заявл. 20.12.1999; Опубл. 27.08.2000. [Kasatkin V.F., Snezhko A.V., Maslov A.A., Maksimov A.Yu., Kruglov S.V. The way to form a pancreaticointestinal anastomosis. RU patent No. 2155000. Declared. 20.12.1999; Publ. 27.08.2000. (in Russian)]. EDN: TAYPAO.

14. Баранников А.Ю., Сахно В.Д., Дурлештер В.М., Андреев А.В., Токаренко Е.В. Способ формирования панкреатокишечного анастомоза при панкреатодуоденальной резекции. Патент РФ № 2632767. Заявл. 20.09.2016; опубл. 09.10.2017. [Barannikov A.Yu., Sakhno V.D., Durlsheter V.M., Andreev A.V., Tokarenko E.V. The way to form a pancreaticointestinal anastomosis after pancreaticoduodenectomy. RU patent No. 2632767. Declared. 20.09.2016; publ. 09.10.2017. (in Russian)]. EDN: WLCEQK.

Поступила/Received 04.02.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 14.05.2026

Принята к публикации/Accepted 05.06.2026

ABOUT THE AUTHORS

Vyacheslav V. Kalentjev, Surgeon, Department of Thoracic Oncology, Penza Regional Oncology Clinical Dispensary (Penza, Russia).

Dmitry A. Chichevatov, MD, DSc, Professor, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia). Researcher ID (WOS): Q-3647-2017. ORCID: 0000-0001-6436-3386.

Artem E. Glukhov, Assistant, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vyacheslav V. Kalentjev: the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article and revising it critically for important intellectual content.

Dmitry A. Chichevatov: the conception and design of the study, analysis and interpretation of data.

Artem E. Glukhov: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article and revising it critically for important intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

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 Penza State University (40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia), protocol No. 10 dated June 27, 2025.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калентьев Вячеслав Викторович, абдоминальный хирург, отделение торакальной онкологии, Пензенский областной онкологический клинический диспансер (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 3235-6383.

Чичеватов Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). Researcher ID (WOS): Q-3647-2017. ORCID: 0000-0001-6436-3386.

Глухов Артем Евгеньевич, ассистент кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 9136-7827.

ВКЛАД АВТОРОВ

Калентьев Вячеслав Викторович: концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи и ее критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания.

Чичеватов Дмитрий Андреевич: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных.

Глухов Артем Евгеньевич: сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи и ее критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Пензенского государственного университета (Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), протокол № 10 от 27.06.25.

Информированное согласие

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

Примечание. По мнению рецензентов и редколлегии, статья представлена как первый опыт применения оригинальной методики формирования панкреатоеюноанастомоза. В дальнейшем ее эффективность должна быть доказана на большей выборке больных. Также необходимо провести сравнительный анализ с методикой «duct-to-mucosa». При этом группы для сравнения должны быть сопоставимы по структуре ткани поджелудочной железы и диаметру панкреатического протока.

Note. According to the reviewers and editors, this article represents the first attempt at using an original technique for forming a pancreatojejunostomy. Its effectiveness should be further demonstrated in a larger patient sample. A comparative analysis with the “duct to mucosa” technique is also necessary. The comparison groups should be comparable in terms of pancreatic tissue structure and pancreatic duct diameter.

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-96-109
УДК: 616.155.392.8-08:615.277.3:577.21



Для цитирования: Колосова Е.Д., Богданова Д.А., Демидов О.Н. Роль гена *PPM1D* в канцерогенезе миелоидных неоплазий: молекулярные механизмы и перспективы таргетной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 96–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-96-109

For citation: Kolosova E.D., Bogdanova D.A., Demidov O.N. The role of the *PPM1D* gene in the carcinogenesis of myeloid neoplasms: molecular mechanisms and prospects for targeted therapy. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 96–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-96-109

РОЛЬ ГЕНА *PPM1D* В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МИЕЛОИДНЫХ НЕОПЛАЗИЙ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Д. Колосова^{1,2}, Д.А. Богданова^{1,2}, О.Н. Демидов^{1,2}

¹Институт цитологии РАН

Россия, 194064, г. Санкт-Петербург, пр-т Тихорецкий, 4

²АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»

Россия, 354340, г. Сочи, Олимпийский пр-т, 1

Аннотация

Цель исследования – обобщение накопленных знаний о роли фосфатазы *PPM1D* в клональном гемопоэзе (КГ) и патогенезе гематологических заболеваний, в частности при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), а также рассмотрение возможности терапевтического таргетирования *PPM1D* с помощью специфических ингибиторов. **Материалы и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в базах данных Web of Science, PubMed и Scopus. Отбор публикаций осуществлялся на основании актуальности исследований и релевантности их тематики к теме обзора. Поиск научной литературы проводился с использованием следующих ключевых терминов: «mutations of *PPM1D*», «*PPM1D* and cancer», «clonal hematopoiesis», «*PPM1D* and clonal hematopoiesis», «*PPM1D* gene», «WIP1 phosphatase», «clonal hematopoiesis of indeterminate potential», «therapy-related AML», «p53 signaling pathway», «cell cycle regulation», «targeted cancer therapy», «hematologic malignancies», «truncating mutations» и «inhibitors of *PPM1D*». Было проанализировано 142 источника, из которых 63 были включены в обзор. **Результаты.** Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) характеризуется как состояние с соматическими мутациями в генах-драйверах миелоидных неоплазий при аллельной нагрузке $\geq 2\%$ в клетках крови у лиц без гематологических заболеваний. Распространенность КГНП превышает 10 % у лиц старше 60 лет и достигает 25 % у пациентов с онкологическими заболеваниями. Противоопухолевая терапия способствует селекции клонов гемопоэтических стволовых клеток с мутациями, в том числе с мутациями в гене *PPM1D*, что значительно повышает риск развития миелоидных новообразований, ассоциированных с предшествующей терапией (t-MN). Фосфатаза *PPM1D* является негативным регулятором p53 и многих путей клеточной гибели. Ее сверхэкспрессия детектируется при различных типах солидных опухолей (рак яичников, рак молочной железы и др.), а ее мутации обнаруживаются у 1–2 % пациентов с миелоидными неоплазиями *de novo* и у 10–20 % больных с t-MN. Последние исследования демонстрируют преобладающую роль мутаций *PPM1D* в возраст-ассоциированном клональном гемопоэзе, при укорочении теломера и наличии герминальных мутаций репарации ДНК, что подчеркивает ключевое значение этой фосфатазы в патогенезе миелоидных заболеваний. **Заключение.** *PPM1D* представляет собой перспективную терапевтическую мишень для лечения ОМЛ за счет своей ключевой роли в регуляции многих путей клеточной гибели и ответа на клеточный стресс. Ингибиторы *PPM1D* могут стать основой для разработки комбинированных схем терапии, особенно для пожилых пациентов и пациентов с приобретенной резистентностью к противоопухолевым препаратам.

Ключевые слова: *PPM1D*, клональный гемопоэз, острый миелоидный лейкоз, химиотерапия, ингибиторы *PPM1D*, таргетная терапия, клональный гемопоэз неопределенного потенциала.

THE ROLE OF THE *PPM1D* GENE IN THE CARCINOGENESIS OF MYELOID NEOPLASMS: MOLECULAR MECHANISMS AND PROSPECTS FOR TARGETED THERAPY

E.D. Kolosova^{1,2}, D.A. Bogdanova^{1,2}, O.N. Demidov^{1,2}

¹Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences
4, Tikhoretsky Prospect, Saint Petersburg, 194064, Russia

²Sirius University of Science and Technology
1, Olympic Avenue, Sochi, 354340, Russia

Abstract

Objective: to summarize the accumulated knowledge on the role of PPM1D phosphatase in clonal hematopoiesis and the pathogenesis of hematological malignancies, particularly in acute myeloid leukemia, as well as to evaluate the feasibility of therapeutic targeting of PPM1D using specific inhibitors. **Materials and Methods.** A search for relevant sources was conducted in the Web of Science, PubMed, and Scopus databases. Publications were selected based on the relevance of the studies and the pertinence of their subject matter to the topic of the review. The literature search was performed using the following key terms: “mutations of *PPM1D*”, “PPM1D and cancer”, “clonal hematopoiesis”, “PPM1D and clonal hematopoiesis”, “*PPM1D* gene”, “WIP1 phosphatase”, “clonal hematopoiesis of indeterminate potential”, “therapy-related AML”, “p53 signaling pathway”, “cell cycle regulation”, “targeted cancer therapy”, “hematologic malignancies”, “truncating mutations” and “inhibitors of PPM1D”. A total of 142 sources were analyzed, of which 63 were included in the review. **Results.** Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is characterized as a condition involving somatic mutations in driver genes of myeloid neoplasms at a variant allele frequency of $\geq 2\%$ in blood cells of individuals without hematological disorders. The prevalence of CHIP exceeds 10 % in individuals over 60 years of age and reaches 25 % in cancer patients. Antineoplastic therapy promotes the selection of hematopoietic stem cell clones harboring mutations, including mutations in the *PPM1D* gene, which substantially increases the risk of developing therapy-related myeloid neoplasms (t-MN). PPM1D phosphatase is a negative regulator of p53 and numerous cell death pathways. Its overexpression is detected in various types of solid tumors (ovarian cancer, breast cancer, and others), while its mutations are identified in 1–2 % of patients with de novo myeloid neoplasms and in 10–20 % of patients with t-MN. Recent studies demonstrate the predominant role of *PPM1D* mutations in age-associated clonal hematopoiesis, in the context of telomere shortening, and in the presence of germline DNA repair mutations, thereby underscoring the pivotal significance of this phosphatase in the pathogenesis of myeloid disorders. **Conclusion.** PPM1D represents a promising therapeutic target for the treatment of AML owing to its key role in the regulation of multiple cell death pathways and the cellular stress response. PPM1D inhibitors may serve as a foundation for the development of combination therapy regimens, particularly for elderly patients and those with acquired resistance to antineoplastic agents.

Key words: *PPM1D*, clonal hematopoiesis, acute myeloid leukemia, chemotherapy, PPM1D inhibitors, targeted therapy, clonal hematopoiesis of indeterminate potential.

Введение

Клональный гемопоэз (КГ) представляет собой экспансию клеток-потомков одной гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), которая приобрела соматические мутации [1]. Одним из вариантов КГ является клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП). Клональный гемопоэз неопределенного потенциала определяется как состояние с соматическими мутациями в различных генах, в том числе и генах-драйверах миелоидных неоплазий при аллельной нагрузке $\geq 2\%$ в клетках крови у лиц без гематологических заболеваний [2]. Частота КГНП увеличивается с возрастом, а его распространенность среди лиц старше 60 лет составляет более 10 % [2, 3]. Воздействие химиотерапии и лучевой терапии способствует развитию КГНП, особенно в клонах с мутациями в генах, участвующих

в реакции на повреждение ДНК (DDR), таких как *TP53*, *PPM1D*, *ATM* или *CHEK2* [4]. КГНП может предшествовать миелоидным злокачественным новообразованиям и наблюдается примерно у 25 % пациентов с опухолями различного генеза [4]. Несмотря на то, что у подобной непатологической экспансии клонов неопределенный потенциал, КГНП является фактором риска развития миелодиспластических синдромов (МДС) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [4].

PPM1D (протеинфосфатаза Mn^{2+}/Mg^{2+} -зависимая 1D) принимает участие в сигнальном пути DDR, являясь негативным регулятором p53 – ключевого медиатора апоптотических процессов, – а также дефосфорилирует ATM, ATR, CHK1 и CHK2 [5–7]. Влияя на фосфорилирование p53, PPM1D влияет на баланс между выживаемостью клетки

и ее гибелью путем апоптоза. Фосфатаза PPM1D также регулирует другие каскады клеточной гибели, такие как ферраптоз, сенесценция и аутофагия [7, 8]. *PPM1D* сверхэкспрессируется вследствие стабилизирующих мутаций или амплификаций при различных первичных опухолях человека, а мутации *PPM1D* наблюдаются у 1–2 % пациентов с миелоидными новообразованиями *de novo*, но их частота в значительной степени увеличивается при t-MN (10–20 %) [9, 10]. Последние исследования указывают на преобладающую роль мутаций *PPM1D* в КГ, ассоциированном с возрастом и укорочением теломер, а также при наличии герминальных мутаций в генах системы репарации ДНК [11–14]. Мутации *PPM1D* также являются одними из наиболее частых событий при хроническом лейкозе, связанном с терапией [15–19].

В данном обзоре мы суммируем накопившиеся знания о роли PPM1D в КГ и миелоидных неоплазиях, в частности при ОМЛ. Мы анализируем не только роль данной фосфатазы в патогенезе гематологических заболеваний, но и рассматриваем возможность терапевтического таргетирования PPM1D.

Структура фосфатазы PPM1D

PPM1D относится к семейству протеинфосфатаз 2С-типа (PP2C) и представляет собой фермент, который у человека кодируется геном *PPM1D* [5–7]. Белкам этого большого семейства, в том числе PPM1D, свойственно наличие каталитических и регуляторных доменов. Каталитические домены являются крайне консервативными, в то время как регуляторные домены значительно варьируют, обеспечивая специфичность субстратов и функциональное разнообразие этих белков [5, 6].

От каталитического домена белка PPM1D отходят 3 петлевые структуры: А-петля, В-петля и С-петля, из которых В-петля характеризуется наличием сигнала ядерной локализации [6]. В контексте роли В-петли в детерминации субстратной специфичности установлено, что кислотные аминокислотные остатки, локализованные в непосредственной близости к сайтам фосфорилирования ключевых субстратов (ATM и p53), выполняют критическую функцию в процессе их дефосфорилирования фосфатазой PPM1D [6, 20]. Эта уникальная характеристика В-петли дает возможность разрабатывать ингибиторы, которые являются высокоспецифичными для PPM1D. Таким высокоспецифичным ингибитором PPM1D является GSK2830371 [6, 21].

Мутации гена *PPM1D*

Ген *PPM1D* локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17q) и состоит из 7 экзонов. Благодаря альтернативному сплайсингу формируются различные изоформы мРНК, содержащие 6 или 7 экзонов [5, 14]. Геномные aberrации *PPM1D*

при различных типах рака (рак яичников, рак молочной железы и др.) могут проявляться в виде амплификации гена [14]. Амплификация приводит к увеличению копий гена и сверхэкспрессии транскрипта *PPM1D*, что также приводит к повышению активности фосфатазы и нарушению сигнализации DDR [14]. В солидных опухолях амплификации *PPM1D* и мутации *TP53* часто взаимоисключающие, что указывает на их общую роль в инактивации контрольной точки p53 [14]. Также на хромосоме 17q расположено несколько других генов, ассоциированных с развитием рака (*BRCA1*, *HER2* и др.). Следовательно, сверхэкспрессия *PPM1D* при амплификациях 17q может действовать совместно с повышенной экспрессией других онкогенов, способствуя онкогенезу [14].

Большинство мутаций в гене *PPM1D* приводят к потере С-концевой части белка, ответственной за протеасомную деградацию, что приводит к стабилизации и увеличению количества белка, обладающего полноценной каталитической активностью (рис. 1) [22]. Укороченный белок PPM1D может накапливаться в клетке в количестве, в 16 раз превышающем количество полноразмерного PPM1D, даже в отсутствие клеточного стресса [14, 22]. Эти мутации приводят к тому, что повышенные уровни PPM1D могут эффективно подавлять каскады сигнализации, вызванные DDR, которые обычно опосредуются p53, ATM, CHK1 и CHK2 [14].

Наиболее изученной является мутация с.1654C>T (p.R552*), приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона, которая часто выявляется в клетках костного мозга (КМ) у пациентов с различными злокачественными новообразованиями [6]. Мутации со сдвигом рамки считывания, которые приводят к D470fs или A481fs, и другие нонсенс-мутации, такие как Q510* и R552*, часто коррелируют с предшествующим воздействием химиотерапии или лучевой терапии [19]. Эти мутации приводят к гиперактивности белка PPM1D, который постоянно дезактивирует пути DDR, тем самым способствуя неконтролируемой пролиферации клеток, нарушению апоптоза и устойчивости к химиопрепаратам [16].

В нормальных условиях после повреждения ДНК, если оно необратимо, клетки быстро активируют p53, что приводит к остановке клеточного цикла и запуску процессов репарации или апоптоза [5, 23]. Аномально высокие уровни PPM1D, возникающие в результате амплификации или мутаций усечения гена, нарушают активацию p53, ослабляя критические контрольные точки клеточного цикла, такие как переход G1/S и контрольная точка G2/M, что в конечном итоге обеспечивает выживание и пролиферацию клетки с повреждениями ДНК [14, 22].

В настоящее время обнаружено, что *PPM1D* амплифицируется и сверхэкспрессируется в различных опухолях [14]. Мутации *PPM1D* в клетках

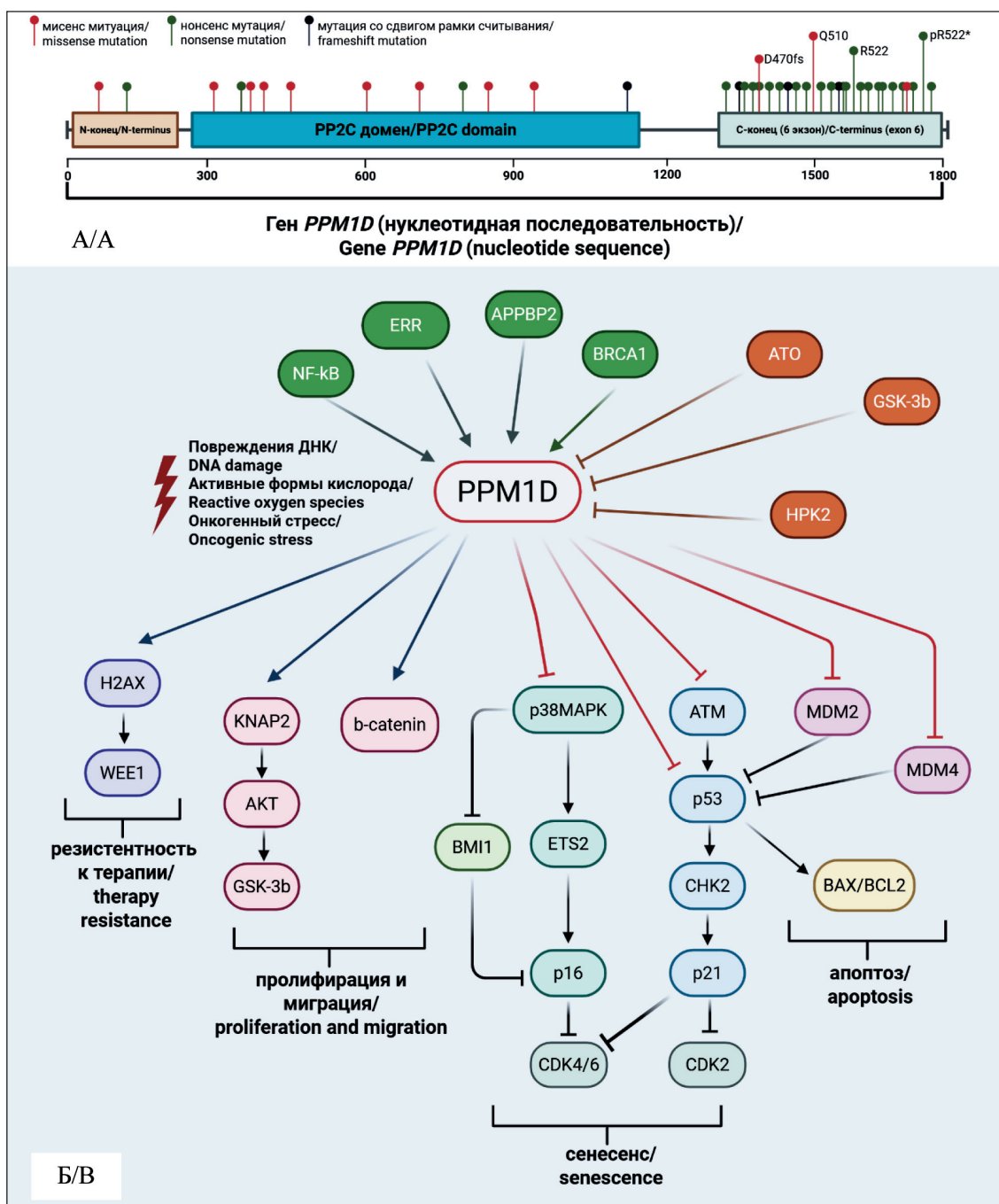


Рис. 1. А – схема структуры гена *PPM1D*, локализация и типы мутаций; Б – мишени фосфатазы *PPM1D* и функциональные последствия сигнальных путей, связанных с *PPM1D*.

Примечание: created in BioRender. Pukhalskaya, T. (2025) <https://BioRender.com/iruf13i>

Fig. 1. A – schematic representation of the *PPM1D* gene structure, illustrating the localization and types of identified mutations; B – substrates of *PPM1D* phosphatase and the functional consequences for *PPM1D*-associated signaling pathways.

Note: created in BioRender. Pukhalskaya, T. (2025) <https://BioRender.com/iruf13i>

кроветворной системы ассоциированы с повышенным риском развития как солидных опухолей, так и злокачественных новообразований системы крови [14]. Кроме того, мутации в *PPM1D* при КГ приводят к клональному росту и к последующему увеличению риска возникновения злокачественных опухолей [14]. При гематологических патологиях, таких как t-MN и МДС, мутации *PPM1D* часто возникают вследствие предшествующего воздействия

цитотоксических препаратов и связаны с клональной экспансией ГСК, несущих мутации *PPM1D* [5]. Аналогичным образом в солидных опухолях либо амплификации, либо мутации гена, связанные с укороченным вариантом *PPM1D*, ассоциированы с агрессивным фенотипом заболевания, устойчивости к химиотерапии и лучевой терапии, а также, в целом, неблагоприятным клиническим исходам [14, 23, 24].

Сигнальные пути – мишени PPM1D

При клеточном стрессе, повреждении ДНК или активации онкогенов (онкогенном стрессе) киназы ATM, ATR, CHK1 и CHK2 фосфорилируют p53 преимущественно по остаткам Ser15, Ser20, Ser33, Ser37 и Ser46 в N-концевом домене [25–28]. Эти модификации стабилизируют белок p53 и предотвращают его взаимодействие с негативным регулятором MDM2 [25]. Это фосфорилирование необходимо для накопления p53 и запуска транскрипции генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, сенесценции и репарации ДНК [26, 27].

После завершения процесса репарации ДНК фосфатазы обеспечивают отрицательную обратную связь, инактивируя компоненты DDR. Так, PPM1D индуцируется p53-зависимым образом и дефосфорилирует p53 по остаткам Ser15, Ser33 и Ser46, тем самым восстанавливая восприимчивость p53 к убиквитинированию, опосредованному MDM2, и последующей деградации, позволяя клетке избежать клеточной гибели и закончить репарацию ДНК [26–28]. Эта обратная связь крайне важна для поддержания клеточного гомеостаза и предотвращения негативных последствий, связанных с постоянной активацией p53, таких как преждевременная гибель клеток [7]. Апоптоз, регулируемый p53, широко изучался как ключевой процесс, сопровождающий лечение опухолей [29]. Дефосфорилирование p53 снижает транскрипцию проапоптотических генов, таких как *BAX*, *PUMA* и *NOXA*, тем самым предотвращая апоптоз при достаточной репарации DDR [7, 29]. В опухолях, содержащих дикий тип p53, аномальная экспрессия или повышенная активность фосфатаз, таких как PPM1D, связана с ослаблением апоптотического пути клеточной гибели, что приводит к выживанию опухолевых клеток и развитию химиорезистентности [7, 28]. PPM1D также напрямую инактивирует ось p38-МАРК путем дефосфорилирования сайта активации Thr180 и Tyr182 в условиях стресса, таких как воздействие УФ-излучения или H₂O₂ [30]. p38 может активироваться одновременно с p53 и оказывать позитивную посттрансляционную регуляцию p53 [30]. Несмотря на возможные перекресты между путями МАРК и p53, важно различать p53-зависимые и p38-зависимые эффекты делеции и/или активации *PPM1D* [28, 29, 31].

Сенесценция (клеточное старение) – состояние постоянной остановки клеточного цикла, которое является еще одним результатом активации сигнального пути p53. PPM1D модулирует сигнальный путь p53–p21, критически важный для индукции клеточного старения. Дефосфорилируя p53, эта фосфатаза снижает его способность индуцировать p21, тем самым предотвращая переход клеток в сенесцентное состояние [29]. Напротив, дефицит PPM1D приводит к повышению активности p53 и преждевременной сенесценции, о чем свидетель-

ствуют повышенное фосфорилирование γ -H2AX и повышенный уровень p21 [14]. Регулирование данного каскада имеет решающее значение не только при нормальном старении клеток, но и в контексте рака, где отклонение от клеточного старения является отличительным признаком прогрессирования опухоли [32]. В литературе имеются также данные, что PPM1D может участвовать и в других типах клеточной гибели, в том числе в регуляции ферроптоза посредством влияния на экспрессию *SLC7A11*, аутофагии и др. [14].

Контролирование ответа p53 жизненно важно для предотвращения гибели или старения клеток, этот процесс особенно важен для гомеостаза стволовых клеток. Ингибирование PPM1D может повысить чувствительность p53 к восходящей передаче сигналов и таким образом предотвращать онкогенную трансформацию. Это показано у мышей с генетической делецией в гене *Ppm1d*, у которых путь p53 является активным [33]. В этой модели опосредующая роль p53 была подтверждена путем обращения вспять опухолесупрессивного фенотипа мышей *Ppm1d*^{+/–} путем делеции *Trp53* [33]. В то же время делеция *Ppm1d* не предотвращает лимфомы и саркомы, связанные с генотипом *Trp53*^{+/–} [34]. Негативные последствия делеции *Ppm1d*, такие как преждевременное старение, лимфопения, также могут быть связаны с аномальной активацией пути p53 и во многих случаях предотвращаются ингибированием p53. Обнаружено, что делеция *Ppm1d* защищает мышей от онкогенеза молочной железы. При этом другие варианты мутаций в гене *PPM1D* (сдвиг рамки считывания и образование преждевременного стоп-кодона) приводят к синтезу укороченного и более стабильного белка, который сохраняет каталитическую активность и не подвергается нормальной деградации, тем самым фенокопируя сверхэкспрессию *PPM1D*. Такие мутации ассоциированы с развитием рака молочной железы, яичников и глиомы [34]. PPM1D дефосфорилирует H2AX по остатку Ser139, что приводит к снижению привлечения белков репарации, таких как MDC1, 53BP1 и BRCA1 [14, 23]. Удаляя фосфорилированные метки H2AX, PPM1D предотвращает длительную остановку контрольных точек и апоптоз клетки, что в опухолевых клетках может способствовать развитию резистентности к противоопухолевой терапии [14, 22]. Через инактивацию CHK1 PPM1D снижает активацию киназы WEE1, которая в норме фосфорилирует и инактивирует CDK1 [35]. В результате происходит преждевременная активация CDK1, что приводит к пролиферации с нерепарированной ДНК [35]. Также PPM1D может влиять на сигнальные пути бета-катенина за счет регуляции ASPP2, негативного регулятора ядерной транслокации бета-катенина. Сверхэкспрессия *PPM1D* приводит к снижению экспрессии ASPP2, что, в свою очередь, разрушает тройной комплекс ASPP2-

бета-катенин-Е-кадгерин, затем, попав в ядро, бета-катенин активирует целевые гены, управляющие прогрессированием клеточного цикла и пролиферацией (рис. 1) [35].

Роль *PPM1D* в КГ

ГСК дают начало всем клеткам крови и обладают уникальными морфологическими и функциональными характеристиками, которые могут нарушаться при развитии патологических процессов [11]. Функционирование и самообновление ГСК строго регулируются сложной сетью супрессоров опухолей, включая p53, ATM и INK4a/p16 [11]. В последние годы активно исследуется феномен КГ, при котором происходит клональная экспансия клеток крови, несущих соматические генные aberrации [24, 36–39]. В современной терминологии КГ используется для обозначения любой клональной экспансии, в то время как КГНП описывает клональные мутации в генах, ассоциированных с лейкозией, при частоте аллельных вариантов $\geq 2\%$ [5, 40, 41]. Масштабные исследования секвенирования целого экзема образцов красного КМ в 2014 г. показали увеличение частоты КГ, зависимое от возраста, с распространенностью примерно 10 % среди лиц старше 60 лет [42]. Хотя ранние исследования указывали на то, что КГ является исключительно следствием стохастических событий, связанных со старением, недавние исследования показали функциональную роль конкретных генов в обеспечении усиленного самообновления, нарушения дифференцировки и устойчивости к стрессу, вызываемому внешними стимулами [1, 18, 24, 38]. В частности, эпигенетические регуляторы, такие как *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*, оказались доминирующими драйверами, учитывая высокую частоту мутирования этих генов (таблица) [1, 18, 37, 38].

В норме эти гены регулируют метилирование ДНК и состояние хроматина, а наличие мутаций в данных генах часто приводит к изменению профиля экспрессии генов в общем, отклонению от сигналов дифференцировки и аномальным реакциям на воспалительные стимулы [38]. Мутации в факторах, традиционно связанных с онкогенной сигнализацией и ответом на DDR, например *JAK2* и *TP53*, встречаются с субклинической частотой, но они очень важны при КГ, связанном с терапией, или у лиц с дополнительными стрессорными факторами [14, 36, 39, 43]. Как показали полногеномные исследования, мутации в генах *TERT*, *CD164*, *TCL1A*, *TCL1B*, *SLC12A7* и *PARP1* выявляют значительно реже [18, 24, 38, 40]. Хотя эти гены мутируют с меньшей частотой по сравнению с *DNMT3A*, *TET2* или *ASXL1*, их мутации стабильно детектируются в исследованиях, использующих расширенные панели генов и секвенирование, и могут влиять на поддержание теломер, клеточную адгезию и репарацию ДНК [22, 36, 39].

Особое значение в развитии КГ имеют укороченные мутации *PPM1D* [37, 44]. Эти мутации приводят к экспрессии стабильного и укороченного белка, который сохраняет ферментативную активность и позволяет ГСК избегать клеточной гибели, вызванной химиотерапией [37, 44]. Соматические мозаичные мутации *PPM1D* также обнаруживаются в периферической крови здоровых людей с возрастом и связаны с развитием КГ [45]. КГ, возникающий из мутировавших ГСК с селективным преимуществом, в настоящее время признан фактором риска развития гематологических злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Мутации в гене *PPM1D* являются одним из ключевых драйверов КГ, что подчеркивает важность нарушений нормальной регуляции и функционирования ГСК в патогенезе КГ и последующей малигнизации кроветворной системы. Укорачивающие мутации в терминальном экзоне *PPM1D* придают гемопоэтическим клеткам химиорезистентность, обеспечивая их селективное размножение при воздействии химиотерапии, что объясняет высокую частоту этих мутаций у пациентов, получавших цитостатическое лечение по поводу наличия солидных опухолей [9, 10, 15, 16, 44]. Исследования, анализирующие частоту аллельных вариантов, показали, что даже редкие по частоте мутации *PPM1D*, часто обнаруживаемые у пациентов с клональными цитопениями или КГ, связанным с терапией, часто занимают доминирующие позиции в кроветворном компартменте, что указывает на их функциональную роль в клональной эволюции [16]. Клинические данные свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих терапию на основе платины или радионуклидов, с большей вероятностью выявляются доминирующие мутации *PPM1D*, которые связаны с последующими нежелательными явлениями, такими как развитие миелоидных новообразований, связанных с терапией, включая t-AML [14]. Кроме того, интервал между цитотоксической терапией и обнаружением мутаций *PPM1D* может быть коротким, что позволяет предположить, что клоны с мутацией *PPM1D* могут существовать изначально с низкой частотой и быстро размножаться при воздействии генотоксического стресса, тем самым ускоряя развитие лейкозии [35, 45]. Недавнее полногеномное секвенирование клеток красного костного мозга 647 пациентов с мутацией *PPM1D* при КГ показало, что наблюдаемые изменения, по-видимому, обусловлены не только перенесенной химиотерапией, как считалось ранее, но и в большей степени процессами репликативного старения, сопровождающимися укорочением теломер [46].

Одним из важных открытий последних исследований является двойственная роль *PPM1D* в регуляции как самообновления, так и дифференцировки ГСК [11]. С одной стороны, повышенная активность *PPM1D* в ГСК приводит к нарушению

Основные драйверные мутации при КГ и доля КГНП
Principal driver mutations associated with clonal hematopoiesis and the percentage frequency of their occurrence in clonal hematopoiesis of indeterminate potential

Ген/ Gene	Функция/ Function	Эффекты/механизмы мутаций/ Effects/mechanisms of mutations	Доля КГНП/ Percentage of clonal hematopoiesis of indeter- minate potential cases
<i>DNMT3A</i>	Метилирование <i>de novo</i> / <i>de novo</i> DNA methylation	R882 и другие варианты мутаций действуют доминантно-негативно, что приводит к гипометилированию, нарушению дифференцировки и усиленному самообновлению ГСК [36]/ The R882 hotspot and other variants act in a dominant-negative manner, causing global hypomethylation, impaired differentiation, and enhanced self-renewal of HSCs [36]	~10–60 % [24, 36–39]
<i>TET2</i>	Фермент, опосредующий деметилирование ДНК/ Enzyme that mediates DNA demethylation	Мутации с потерей функции приводят к снижению превращения 5-мС в 5-hmC, окислению, влияющему на активное деметилирование ДНК, приводящее к aberrантному гиперметилированию и нарушению регуляции генов [43]/ Loss-of-function mutations reduce the conversion of 5-mC to 5-hmC and its further oxidation, hindering active DNA demethylation, which results in aberrant hypermethylation and dysregulated gene expression [43]	~5–20 % [24, 36, 38, 39]
<i>ASXL1</i>	Фактор ремоделирования хроматина/ Chromatin-remodeling factor	Укороченные мутации нарушают функцию поликомбного репрессивного комплекса, изменяя модификации гистонов [43]/ Truncating mutations disrupt Polycomb repressive-complex function, altering histone modifications [43]	~7–30 % [24, 36–38]
<i>JAK2</i>	Нерецепторная тирозинкиназа/ Non-receptor tyrosine kinase	Мутация V617F приводит к конститутивной активации сигнальных путей [36, 39]/ The V617F mutation leads to constitutive activation of downstream signalling pathways [36, 39]	~3–3,7 % [36, 39]
<i>TP53</i>	Опухолевый супрессор, регулирующий клеточный цикл, апоптоз и др./ Tumor suppressor regulating cell cycle, apoptosis, etc.	Мутации нарушают реакцию на повреждение ДНК и апоптоз, что приводит к геномной нестабильности [39]/ Mutations impair the DNA-damage response and apoptosis, leading to genomic instability [39]	~1,9 % [39]
<i>PPM1D</i>	Фосфатаза, участвующая в реакции на повреждение ДНК/ Phosphatase involved in the DNA-damage response	Укороченные мутации обеспечивают химиорезистентность и позволяют клонам HSC выживать [36, 39]/ Truncating mutations confer chemoresistance and allow HSC clones to survive [36, 39]	~1,6–3,8 % [36, 39]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

апоптоза и усилению пролиферации в ответ на воздействие агентов, повреждающих ДНК, что способствует клональной экспансии [14, 40]. С другой стороны, укороченный белок PPM1D может влиять на баланс между миелоидной и лимфоидной дифференцировкой [47]. Например, повышенная активность белка PPM1D связана со смещением в гемопоэтической дифференцировке, при котором предпочтение отдается миелоидным клеткам, что может способствовать развитию предлейкозного состояния, наблюдаемого при миелоидных новообразованиях, связанных с терапией [47]. Более того, изменения в сигнальных путях, таких как mTOR

и NOTCH, связаны с уменьшением способности к самообновлению и изменением клеток в мутантных ГСК, тем самым еще больше способствуя возникновению ОМЛ [11, 47].

Еще одним интересным направлением исследований является взаимодействие мутаций *PPM1D* с другими генетическими изменениями, в первую очередь с мутациями в гене *TP53*. Хотя мутации *TP53* давно известны как факторы КГ и неблагоприятных исходов при ОМЛ, ряд исследований показывает, что мутации *PPM1D* могут возникать как независимо, так и в сочетании с мутациями *TP53* [17, 38, 45]. Некоторые данные свидетельствуют

о том, что, когда мутации *PPM1D* возникают при отсутствии изменений в гене *TP53*, они могут обуславливать меньшую геномную нестабильность [12, 14].

Роль *PPM1D* в миелоидных неоплазиях

Миелоидные неоплазии – злокачественные новообразования системы крови, возникающие из клеток миелоидного ростка кроветворения. К ним относятся ОМЛ, МДС, хронический миелоидный лейкоз и хронический миеломоноцитарный лейкоз [36]. Учитывая высокую частоту трансформации хронических миелоидных неоплазий и МДС в острые лейкозы (ОЛ), особую актуальность для изучения представляет ОМЛ, как наиболее распространенная и прогностически неблагоприятная форма миелоидных новообразований [36]. ОЛ прежде всего характеризуются неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в КМ и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток [36]. Эти злокачественные клетки постепенно замещают и ингибируют рост и созревание нормальных гемопоэтических предшественников и инфильтрируют различные органы и ткани [1, 36, 37]. Остаточная способность к дифференцировке лежит в основе фенотипической классификации заболевания [36, 38]. Известно, что это клинически гетерогенное заболевание со значительной вариабельностью выживаемости после лечения, на которую влияют такие факторы, как возраст, морфология бластных клеток, цитогенетические аномалии и генные мутации [38].

Клеточные клоны с мутациями гена *PPM1D* не только демонстрируют повышенную устойчивость к цитотоксическому стрессу, но и могут влиять на микроокружение КМ посредством изменения секреции цитокинов и провоспалительной сигнализации [39]. Экспериментальные данные на мышах, клетки которых экспрессируют укороченный белок *PPM1D*, показывают, что экспрессия мутантного гена *PPM1D* связана с усилением воспалительных реакций и даже сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как ишемическая сердечная недостаточность, что позволяет предположить, что вследствие мутаций *PPM1D* могут происходить плейотропные эффекты, выходящие за рамки гемопоэтического компартмента [39]. Это системное воздействие может дополнительно способствовать развитию лейкоза путем развития хронического воспаления [40, 41]. Экспериментальные данные, полученные на мышах, экспрессирующих укороченный белок *PPM1D*, показывают, что, хотя мутация подавляет самообновление ГСК в условиях покоя, она значительно способствует развитию агрессивного ОМЛ в сочетании с генотоксическим стрессом [42]. Кроме того, анализ экспрессии генов в этих моделях выявил транскриптомные сигнатуры, которые коррелируют с неблагоприят-

ным прогнозом при ОМЛ, что еще раз подчеркивает биологическую значимость мутантного гена *PPM1D* в развитии заболевания [43].

Интересным аспектом мутаций *PPM1D* является их мозаичная природа, особенно при гематологических злокачественных новообразованиях и в контексте КГ [44]. Мозаичные мутации *PPM1D* присутствуют только в части клеток и обнаруживаются при относительно низкой аллельной нагрузке. Они дают клеткам преимущество роста при генотоксическом стрессе [44]. Это явление особенно заметно на t-MN и МДС, когда после химиотерапии происходит экспансия мутантного клона, что способствует прогрессированию заболевания [5, 45].

Современная терапия ОМЛ и стратегия таргетирования *PPM1D*

Понимание того, что ОМЛ является гетерогенным заболеванием с разнообразными генетическими, эпигенетическими и иммунологическими отклонениями, способствовало развитию стратегий лечения, основанного на объединении традиционной химиотерапии с таргетными препаратами, иммунотерапией и персонализированными режимами поддерживающей терапии, с мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ) [48].

Острый миелоидный лейкоз исторически лечили интенсивной химиотерапией, такой как схема «7 + 3» с цитарабином и антрациклином, а также консолидирующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с благоприятным соматическим статусом. Однако несмотря на десятилетия использования, результаты традиционной химиотерапии остаются неоптимальными, особенно у пожилых пациентов или у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а частота рецидивов остается высокой [48]. Достижения в области геномного профилирования не только улучшили прогнозирование за счет идентификации мутаций, ассоциированных с рецидивами, таких как *FLT3*, *IDH1/2*, *NPM1* и *TP53*, но и проложили путь к разработке таргетных препаратов, которые напрямую воздействуют на эти молекулярные сигнатуры [48].

Одним из первых прорывов в таргетной терапии стало использование ингибиторов *FLT3*. Мутации *FLT3*, которые встречаются примерно в 30 % случаев ОМЛ, ассоциированы с аномальной пролиферацией клеток, а ингибиторы, такие как мидостаурин, продемонстрировали преимущества в плане выживаемости при добавлении к стандартной химиотерапии у впервые диагностированных пациентов [49–51]. В условиях рецидива или рефрактерности новые ингибиторы *FLT3*, такие как гилтеритиниб, продемонстрировали улучшение показателей эффективности и выживаемости [52, 53]. Аналогичным образом были разработаны низкомолекулярные ингибиторы, направленные

против мутантных форм *IDH1* и *IDH2*, а именно ивосидениб и энасидениб соответственно, для противодействия онкогенным эффектам, возникающим из-за продукции 2-гидроксиглутарата и других соединений, которые вызывают гиперметилирование ДНК и блокируют дифференцировку лейкозных бластов [53, 54].

Для пожилых пациентов или пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями схемы низкой интенсивности становятся все более важными. Гипометилирующие агенты, такие как азацитидин и децитабин, уже давно используются у таких пациентов [54]. Одним из важных этапов в лечении данной когорты пациентов стало использование венетоклакса, селективного ингибитора BCL2, в сочетании с гипометилирующими агентами или низкодозным цитарабином [45, 55]. Эта комбинация улучшила ответ на терапию у пациентов и повысила уровень общей выживаемости у пожилых пациентов с ОМЛ, ранее не получавших лечения, продемонстрировав, что таргетирование антиапоптотических путей может преодолеть резистентность бластных клеток к классическим схемам цитотоксической терапии [54, 55]. Успех этих схем знаменует собой сдвиг в сторону использования комбинаций таргетных препаратов с низкоинтенсивной химиотерапией, обеспечивая эффективные варианты лечения [52]. В этой связи активное внимание исследователей направлено на изучение комбинированных схем на основе венетоклакса в доклинических моделях [48, 54].

Помимо таргетной терапии, иммунотерапевтические стратегии стали перспективным направлением в лечении ОМЛ [48, 54]. Активно изучаются моноклональные антитела, конъюгаты антител с лекарственными препаратами, биспецифические активаторы Т-клеток и Т-клетки, несущие химерный антигенный рецептор, на ранней фазе терапии [48, 54]. Например, гемтузумаб озогамин, конъюгат антитела к CD33 с лекарственными препаратами, был повторно одобрен для лечения CD33-положительного ОМЛ после первоначальной отмены из-за опасений по поводу токсичности [48, 54]. Другие иммунотерапевтические подходы включают воздействие на иммунные контрольные точки, такие как PD1 и CTLA4, для усиления активации Т-клеток на антигенный стимул, а также новые агенты, такие как маглолимаб, который воздействует на рецептор CD47, экспрессируемый на лейкоэмических клетках [54].

Значительным достижением в лечении миелоидных новообразований является интеграция персонализированной медицины посредством комплексного молекулярного профилирования и мониторинга МОБ. Технологии секвенирования нового поколения позволяют выявить мутации, требующие вмешательства в большинстве случаев ОМЛ, что дает возможность врачам адаптировать терапию к специфическим молекулярным и

генетическим профилям каждого пациента [51, 56]. При ОМЛ в образцах пациентов и клеточных линиях обнаруживаются мутации, связанные с экспрессией укороченной формы белка PPM1D, эти изменения коррелируют с характеристиками заболевания высокого риска, плохой стратификацией риска и устойчивостью к классическим схемам химиотерапии [14]. Эксперименты по подавлению активности PPM1D на клеточных линиях ОМЛ продемонстрировали, что истощение PPM1D приводит к выраженной остановке клеточного цикла, снижению пролиферации и усилению апоптоза посредством активации сигнальных путей p38MAPK и p53 [57]. Для фармакологического воспроизведения этих эффектов разработан аллостерический ингибитор GSK2830371, селективно воздействующий на PPM1D и восстанавливающий фосфорилирование p53 и Chk2, тем самым реактивируя DDR в клетках ОМЛ [20]. Примечательно, что механизм действия ингибиторов PPM1D не ограничивается исключительно p53-зависимыми путями. Показано, что подавление PPM1D способно оказывать терапевтический эффект вне зависимости от статуса *TP53*, в том числе через активацию p38MAPK [58]. Комбинирование ингибиторов PPM1D с антагонистами MDM2, предотвращающими деградацию p53, продемонстрировало синергетический эффект на доклинических моделях ОМЛ с *TP53* дикого типа, дополнительно усиливая апоптотическую сигнализацию и подавляя рост лейкозных клеток [57]. Представление о том, что PPM1D является весьма перспективной терапевтической мишенью при ОМЛ, убедительно подтверждается обширными доклиническими данными, так как повышенная экспрессия *PPM1D* коррелирует с агрессивным течением заболевания, химиорезистентностью и неблагоприятными клиническими исходами как при первичном ОМЛ, так и при ОМЛ, связанном с терапией (рис. 2) [11, 13, 14, 22, 28]. Хотя мутации *PPM1D* встречаются реже, чем другие мутации, приводящие к развитию ОМЛ, их влияние на резистентность к терапии непропорционально велико. Способность PPM1D подавлять реакцию клеток на DDR и способствовать выживанию в условиях химиотерапевтического стресса делает его критически важным звеном в сигнальной сети, определяющей судьбу лейкозных клеток [14, 57]. В отличие от традиционных химиотерапевтических препаратов, механизмы действия которых в целом цитотоксические и неселективные, таргетные методы, такие как ингибирование PPM1D, обладают потенциалом для более селективной эрадикации лейкозных клеток, не затрагивая при этом нормальные гемопоэтические клетки-предшественники.

Возможные недостатки PPM1D в качестве мишени для терапии

Как упоминалось ранее, фосфатаза PPM1D экспрессируется в нормальных тканях организма

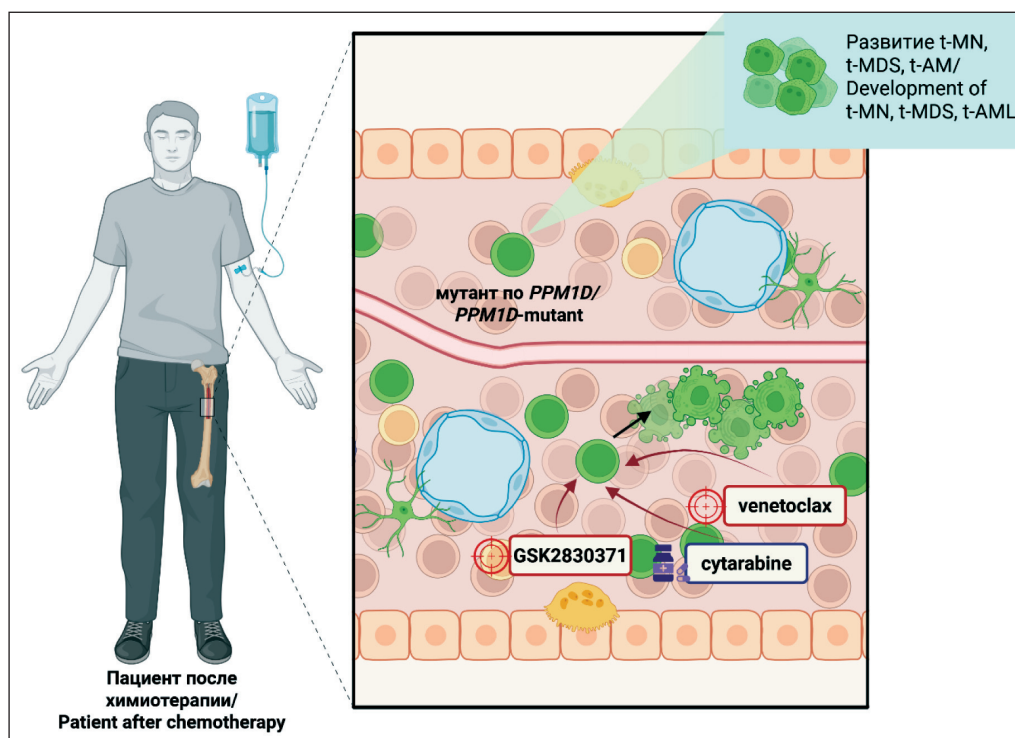


Рис. 2. Появление клонов ГСК с мутациями в гене *PPM1D* после химиотерапии может привести к развитию t-MN (t-MDS и t-AML). Комбинирование химического ингибитора *PPM1D*, таргетной терапии и химиотерапии, направленной на клетки с мутацией в гене *PPM1D*, может способствовать преодолению резистентности к терапии и улучшению исхода терапии.

Примечание: created in BioRender. Pukhalskaya, T. (2025) <https://BioRender.com/crhzdj8>

Fig. 2. The emergence of hematopoietic stem cell clones harboring mutations in the *PPM1D* gene following chemotherapy may contribute to the development of t-MN (t-MDS and t-AML). The combination of a small-molecule *PPM1D* inhibitor with targeted therapy and chemotherapy directed against *PPM1D*-mutant cells may facilitate the overcoming of treatment resistance and improve overall therapeutic outcomes. Note: created in BioRender. Pukhalskaya, T. (2025) <https://BioRender.com/crhzdj8>

в ответ на активацию p53, где она регулирует клеточный ответ на стресс [7, 14, 25–28]. Традиционно предполагалось, что подавление активности *PPM1D* приводит к активации p53-зависимых сигнальных путей, поскольку эта фосфатаза является негативным регулятором p53, поэтому в опухолях с мутантным или делецированным *TP53* такая стратегия ингибирования считалась неэффективной. Например, показано, что в нейробластоме с интактным p53 GSK2830371 подавляет рост клеток с дикой формой p53, но не действует на клетки с мутантным p53 [25]. Однако последние работы существенно пересмотрели эту парадигму. Это связано с тем, что фосфатаза *PPM1D* регулирует целый ряд p53-независимых сигнальных путей, поэтому ее ингибирование останавливает рост даже тех опухолей, в которых *TP53* мутирован или полностью инактивирован [59]. В клетках с делецией *TP53* фосфатаза *PPM1D* лишена своего основного субстрата, что может способствовать расширению спектра ее мишеней за счет взаимодействий с альтернативными субстратами. Избыточная экспрессия фосфатазы *PPM1D* в опухолевых клетках с инактивированным p53 опосредует RUNX2-зависимую активацию апоптоза в ответ на противоопухолевую терапию через дефосфорилирование Ser432 RUNX2 и по-

следующую трансактивацию промотора гена *Bax*, тогда как в нормальных тканях с диким типом *TP53* *PPM1D* подавляет гиперактивацию p53 и защищает от цитотоксических побочных эффектов химиотерапии [60].

В контексте влияния подавления *PPM1D* в нормальных клетках организма было показано, что химическое ингибирование *PPM1D* не приводит к значительным токсическим эффектам [61]. Генетический нокаут *Ppm1d* у мышей приводил к дефектам Т- и В-клеточного ответа и дефектам репродуктивной системы [25, 61]. При этом делеция *Ppm1d* не сказывается на продолжительности жизни мышей. Также показана роль *PPM1D* в развитии нейтрофилов [62]. Мыши с делецией гена *Ppm1d* имели повышенное количество нейтрофилов в крови и КМ с признаками ускоренного созревания [62]. В целом, генетическая делеция *Ppm1d* не несет тяжелых последствий, но данные свидетельствуют о том, что *PPM1D* играет роль в дифференцировке клеток иммунной системы [62].

Сейчас GSK2830371 предлагается в качестве основного химического соединения для ингибирования *PPM1D*, однако существуют и другие молекулы [35, 61]. GSK2830371 связывается с аллостерическим сайтом *PPM1D* с высокой аффинностью, что делает его высокоселективным

ингибитором [21, 61]. Важно отметить, что исследования показали, что GSK2830371 обладает пероральной биодоступностью *in vivo* [61]. Однако относительно короткий период полувыведения GSK2830371 может ограничивать его клиническое применение [61]. Дальнейшая модификация GSK2830371 в качестве ведущего соединения, как ожидается, позволит разработать низкомолекулярный ингибитор PPM1D с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Несмотря на убедительные доклинические данные, ингибиторы PPM1D пока не дошли до поздних стадий клинических испытаний. Наиболее изученные соединения, такие как GSK2830371, остаются на доклиническом этапе. Отсутствие зарегистрированных препаратов и валидированных биомаркеров ответа ограничивает практическое внедрение данной стратегии.

Заключение

Острый миелоидный лейкоз характеризуется высокой агрессивностью течения и неблагоприятным прогнозом, особенно у пожилых пациентов, у которых 5-летняя общая выживаемость не превышает 10–20 % [63]. Нарастающее количество

исследований, определяющих мутации в гене *PPM1D* как одно из драйверных событий для развития миелоидных неоплазий и КГ, делает данную фосфатазу перспективной мишенью для лечения ОМЛ [14]. Фосфатаза PPM1D участвует в контроле не только пути ответа на повреждение ДНК и функционирование главного опухолевого супрессора p53 в частности, но и других каскадов клеточной гибели и путей клеточного ответа на стресс. Плейотропные биологические эффекты фосфатазы PPM1D открывают возможности для комбинации ингибиторов PPM1D не только с классическими схемами химиотерапии, но и с таргетными препаратами, такими как венетоклакс, ингибиторы FLT3, ивосидениб, энаседениб и др. Для внедрения таких комбинированных подходов в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов синергического действия ингибиторов PPM1D с другими препаратами, а также разработка молекулярно-генетических критериев отбора пациентов, для которых такая терапия будет наиболее эффективна. В перспективе данные стратегии могут стать основой для лечения увеличивающейся когорты пожилых пациентов и пациентов с приобретенной резистентностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jaiswal S, Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019; 366(6465): eaan4673. doi: 10.1126/science.aan4673.
- Weeks L.D., Niroula A., Neuberg D., Wong W., Lindsley R.C., Luskin M.R., Berliner N., Stone R.M., DeAngelo D.J., Soiffer R.J., Uddin M.M., Griffin G., Vlasschaert C., Gibson C.J., Jaiswal S., Bick A.G., Malcovati L., Natarajan P., Ebert B.L. Prediction of Risk for Myeloid Malignancy in Clonal Hematopoiesis. *NEJM Evidence*. 2023; 2(5): doi: 10.1056/EVIDoa2200310.
- Kar S.P., Quiros P.M., Gu M., Jiang T., Mitchell J., Langdon R., Iyer V., Barcena C., Vijayabaskar M.S., Fabre M.A., Carter P., Petrovski S., Burgess S., Vassiliou G.S. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2022; 54(8): 1155–66. doi: 10.1038/s41588-022-01121-z.
- Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T., Braundstein L., Devlin S.M., Kelly D., Patel M., Berthon A., Syed A., Yabe M., Coombs C.C., Calabellotta N.M., Walsh M., Offit K., Stadler Z., Mandelker D., Schulman J., Patel A., Philip J., Bernard E., Gundersen G., Ossa J.E.A., Levine M., Martinez J.S.M., Farnoud N., Glodzik D., Li S., Robson M.E., Lee C., Pharoah P.D.P., Stopsack K.H., Spitzer B., Mantha S., Fagin J., Boucai L., Gibson C.J., Ebert B.L., Young A.L., Druley T., Takahashi K., Gillis N., Ball M., Padron E., Hyman D.M., Baselga J., Norton L., Gardos S., Klimek V.M., Scher H., Bajorin D., Paraiso E., Benayed R., Arcila M.E., Ladanyi M., Solit D.B., Berger M.F., Tallman M., Garcia-Closas M., Chatterjee N., Diaz L.A., Levine R.L., Morton L.M., Zehir A., Papaemmanuil E. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2020; 52(11): 1219–26. doi: 10.1038/s41588-020-00710-0.
- Husby S., Hjerminde Justesen E., Grønbaek K. Protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺-dependent 1D (PPM1D) mutations in haematological cancer. *Br J Haematol*. 2021; 192(4): 697–705. doi: 10.1111/bjh.17120.
- Kumar J.P., Kosek D., Durell S.R., Miller Jenkins L.M., Debnath S., Coussens N.P., Hall M.D., Appella D.H., Dyda F., Mazur S.J., Appella E. Crystal structure and mechanistic studies of the PPM1D serine/threonine phosphatase catalytic domain. *J Biol Chem*. 2024; 300(8): 107561. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107561.
- Lagorgette L., Bogdanova D.A., Belotserkovskaya E.V., Garrido C., Demidov O.N. PP2C phosphatases-terminators of suicidal thoughts. *Cell Death Dis*. 2024; 15(12): 919. doi: 10.1038/s41419-024-07269-2.
- Stoyanov M., Martinikova A.S., Matejkova K., Horackova K., Zemanova P., Burdova K., Zemanova Z., Kleiblova P., Kleibl Z., Macurek L. PPM1D activity promotes cellular transformation by preventing senescence and cell death. *Oncogene*. 2024; 43(42): 3081–93. doi: 10.1038/s41388-024-03149-3.
- Fandrei D., Pegliasco J., Pasquier F., Ibrahim N., Kfoury M., Berthon C., Heiblig M., Lebon D., Marçais A., Meunier M., Al Jijakli A.,

- Lemasle E., Chantepie S., Pautas C., Dumas P.Y., Salanoubat C., Carp D., Loyaux R., Quivron C., Pages A., Job B., Jelin R., Jules-Clement G., Antony-Debré I., Renneville A., Cotteret S., Itzykson R., Dombret H., Duployez N., Droin N., Leary A., Marzac C., Bernard E., Micol J.B. Clonal Evolution of PPM1D Mutations in the Spectrum of Myeloid Disorders. *Clin Cancer Res*. 2025; 31(11): 2241–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3683.
- Fabiani E., Falconi G., Fianchi L., Criscuolo M., Ottone T., Cicconi L., Hohaus S., Sica S., Postorino M., Neri A., Lionetti M., Leone G., Lo-Coco F., Voso M.T. Clonal evolution in therapy-related neoplasms. *Oncotarget*. 2017; 8(7): 12031–40. doi: 10.18632/oncotarget.14509.
- Burocziova M., Danek P., Oravetsova A., Chalupova Z., Alberich-Jorda M., Macurek L. Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML. *Leukemia*. 2023; 37(11): 2209–20. doi: 10.1038/s41375-023-02030-8.
- Reed S.C., Croessmann S., Park B.H. CHIP Happens: Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential and Its Relationship to Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(8): 1403–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2598.
- Kim H., Lee J.K., Hong Y.J., Kang H.J., Byun B.H., Lee S.S. PPM1D Mutation as a Distinct Feature of Myeloid Neoplasms in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Patients: A Retrospective Analysis. *Cancers*. 2025; 17(7): 1185. doi: 10.3390/cancers17071185.
- Zhang L., Hsu J.L., Goodell M.A. PPM1D in Solid and Hematologic Malignancies: Friend and Foe? *Mol Cancer Res*. 2022; 20(9): 1365–78. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-21-1018.
- Arends C.M., Jaiswal S. Dynamics of clonal hematopoiesis and risk of hematologic malignancy. *Int J Hematol*. 2025; 122(3): 318–26. doi: 10.1007/s12185-024-03829-6.
- Badar T., Marando L., Lasho T., Denis Oliva F., Lin C., J. McCormick B., El Kettani M., J. Shah K., Kusne Y., Jany O., Diebold K., Colloff A., Finke C., Foran J., Kharfan-Dabaja M., Fan Y.S., Jiang L., He R., Thomas M., Patel A., Viswanatha D., Vinod Shah M., Saliba A., Mangaonkar A., Kirschner K., Al-Kali A., Litzow M., Patnaik M. Spectrum, Prevalence, and Clinical Correlates of PPM1D Mutations in Patients with Clonal Hematopoiesis and Clonal Cytopenias. *EMJ Hematol*. 2025; 13(1): 54–57. doi: 10.33590/emjhematol/ZUPR7395.
- Seipel K., Veglio N.Z., Nilius H., Jeker B., Bacher U., Pabst T. Rising Prevalence of Low-Frequency PPM1D Gene Mutations after Second HDCT in Multiple Myeloma. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46(8): 8197–208. doi: 10.3390/cimb46080484.
- Weber-Lassalle K., Ernst C., Reuss A., Möllenhoff K., Baumann K., Jackisch C., Hauke J., Dietrich D., Borde J., Park-Simon T.W., Hanker L., Prieske K., Schmidt S., Weber-Lassalle N., Pohl-Rescigno E., Kommos S., Marmé F., Heitz F., Stingl J.C., Schmutzler R.K., Harter P., Hahnen E. Clonal Hematopoiesis—Associated Gene Mutations in a Clinical Cohort

- of 448 Patients With Ovarian Cancer. *JNCI*. 2022; 114(4): 565–70. doi: 10.1093/jnci/djab231.
19. Mayerhofer C., Sedrak M.S., Hopkins J.O., Li T., Tayob N., Faggen M.G., Sinclair N.F., Chen W.Y., Parsons H.A., Mayer E.L., Lange P.B., Basta A.S., Perilla-Glen A., Lederman R.I., Wong A.R., Tiwari A., McAllister S.S., Mitendorf E.A., Gibson C.J., Burstein H.J., Kim A.S., Freedman R.A., Miller P.G. Clonal hematopoiesis in older patients with breast cancer receiving chemotherapy. *JNCI*. 2023; 115(8): 981–88. doi: 10.1093/jnci/djad065.
20. Mellor A., De Oliveira S., Davtyan A., Abramyan T., Bowman G.R., van den Bedem H. Discovery of a cryptic pocket in the AI-predicted structure of PPM1D phosphatase explains the binding site and potency of its allosteric inhibitors. *Front Mol Biosci*. 2023; 10: 1171143. doi: 10.3389/fmolb.2023.1171143.
21. Miller P.G., Sathappa M., Moroco J.A., Jiang W., Qian Y., Iqbal S., Guo Q., Giacometti A.O., Shaw S., Vernieri B., Bajrami B., Yang X., Raffier C., Sperling A.S., Gibson C.J., Kahn J., Jin C., Ranaghan M., Caliman A., Brouseau M., Fischer E.S., Lintner R., Piccioni F., Campbell A.J., Root D.E., Garvie C.W., Ebert B.L. Allosteric inhibition of PPM1D serine/threonine phosphatase via an altered conformational state. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 3778. doi: 10.1038/s41467-022-30463-9.
22. Kahn J.D., Miller P.G., Silver A.J., Sellar R.S., Bhatt S., Gibson C., McConkey M., Adams D., Mar B., Mertins P., Fereshetian S., Krug K., Zhu H., Letai A., Carr S.A., Doench J., Jaiswal S., Ebert B.L. PPM1D-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPM1D inhibition in hematopoietic cells. *Blood*. 2018; 132(11): 1095–105. doi: 10.1182/blood-2018-05-850339.
23. Milosevic J., Fransson S., Gulyas M., Olsen T.K., Gallo-Oller G., Treis D., Elfman L.H.M., Wilhelm M., Martinsson T., Baryawno N., Kogner P., Johnsen J.I. High Expression of PPM1D Induces Tumors Phenotypically Similar to TP53 Loss-of-Function Mutations in Mice. *Cancers*. 2021; 13(21): 5493. doi: 10.3390/cancers13215493.
24. Brunet T., Berutti R., Dill V., Hecker J.S., Choukair D., Andres S., Deschauer M., Diehl-Schmid J., Krenn M., Eckstein G., Graf E., Gasser T., Strom T.M., Hoefele J., Götze K.S., Meitinger T., Wagner M. Clonal hematopoiesis as a pitfall in germline variant interpretation in the context of Mendelian disorders. *Human Mol Gen*. 2022; 31(14): 2386–95. doi: 10.1093/hmg/ddac034.
25. Chen Z., Wang L., Yao D., Yang T., Cao W.M., Dou J., Pang J.C., Guan S., Zhang H., Yu Y., Zhao Y., Wang Y., Xu X., Shi Y., Patel R., Zhang H., Vasudevan S.A., Liu S., Yang J., Nuchtern J.G. Wip1 inhibitor GSK2830371 inhibits neuroblastoma growth by inducing Chk2/p53-mediated apoptosis. *Sci Rep*. 2016; 6: 38011. doi: 10.1038/srep38011.
26. Abuetab Y., Wu H.H., Chai C., Al Yousef H., Persad S., Sergi C.M., Leng R. DNA damage response revisited: the p53 family and its regulators provide endless cancer therapy opportunities. *Exp Mol Med*. 2022; 54(10): 1658–69. doi: 10.1038/s12276-022-00863-4.
27. Xiao Q., Werner J., Venkatachalam N., Boonekamp K.E., Ebert M.P., Zhan T. Cross-Talk between p53 and Wnt Signaling in Cancer. *Biomolecules*. 2022; 12(3): 453. doi: 10.3390/biom12030453.
28. Campos A., Clemente-Blanco A. Cell Cycle and DNA Repair Regulation in the Damage Response: Protein Phosphatases Take Over the Reins. *IJMS*. 2020; 21(2): 446. doi: 10.3390/ijms21020446.
29. Shen J., Wang Q., Mao Y., Gao W., Duan S. Targeting the p53 signaling pathway in cancers: Molecular mechanisms and clinical studies. *MedComm*. 2023; 4(3): e288. doi: 10.1002/mco2.288.
30. Martinez-Limón A., Joaquín M., Caballero M., Posas F., De Nadal E. The p38 Pathway: From Biology to Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6): 1913. doi: 10.3390/ijms21061913.
31. Liu K.M., Zhang H.H., Wang Y.N., Wang L.M., Chen H.Y., Long C.F., Zhang L.F., Zhang H.B., Yan H.B. Wild-type p53-induced Phosphatase 1 Deficiency Exacerbates Myocardial Infarction-induced Ischemic Injury. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130(11): 1333–41. doi: 10.4103/0366-6999.206353.
32. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022; 12(1): 31–46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
33. Goloudina A.R., Mazur S.J., Appella E., Garrido C., Demidov O.N. Wip1 sensitizes p53-negative tumors to apoptosis by regulating the Bax/Bcl-x_l ratio. *Cell Cycle*. 2012; 11(10): 1883–87. doi: 10.4161/cc.19901.
34. Goloudina A.R., Kochetkova E.Y., Pospelova T.V., Demidov O.N. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways. *Oncotarget*. 2016; 7(21): 31563–71. doi: 10.18632/oncotarget.7325.
35. Deng W., Li J., Dorrah K., Jimenez-Tapia D., Arriaga B., Hao Q., Cao W., Gao Z., Vadgama J., Wu Y. The role of PPM1D in cancer and advances in studies of its inhibitors. *Biomed Pharmacother*. 2020; 125: 109956. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109956.
36. Challen G.A., Goodell M.A. Clonal hematopoiesis: mechanisms driving dominance of stem cell clones. *Blood*. 2020; 136(14): 1590–98. doi: 10.1182/blood.2020006510.
37. Awada H., Gurnari C., Visconte V., Durmaz A., Kuzmanovic T., Awada H., Tu Z.J., Cook J.R., Bohwell B.J., Sobecks R., Kalaycio M., Bosler D., Maciejewski J.P. Clonal hematopoiesis-derived therapy-related myeloid neoplasms after autologous hematopoietic stem cell transplant for lymphoid and non-lymphoid disorders. *Leukemia*. 2024; 38(6): 1266–74. doi: 10.1038/s41375-024-02258-y.
38. Dunn W.G., McLoughlin M.A., Vassiliou G.S. Clonal hematopoiesis and hematological malignancy. *J Clin Invest*. 2024; 134(19): e180065. doi: 10.1172/JCI180065.
39. Marnell C.S., Bick A., Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2021; 161: 98–105. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.07.004.
40. Yan C., Richard M.A., Gibson C.J., He J., Bosworth A., Crossman D.K., Singh P., Hageman L., Kalra R., Armenian S.H., Vose J., Weisdorf D.J., Ebert B.L., Yasui Y., Forman S.J., Bhatia R., Bhatia S. Clonal Hematopoiesis and Therapy-Related Myeloid Neoplasms After Autologous Transplant for Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024; 42(20): 2415–24. doi: 10.1200/JCO.23.02547.
41. Cacic A.M., Schulz F.I., Germing U., Dietrich S., Gattermann N. Molecular and clinical aspects relevant for counseling individuals with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Front Oncol*. 2023; 13: 1303785. doi: 10.3389/fonc.2023.1303785.
42. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V., Mar B.G., Lindsley R.C., Mermel C.H., Burt N., Chavez A., Higgins J.M., Moltchanov V., Kuo F.C., Kluk M.J., Henderson B., Kinnunen L., Koistinen H.A., Ladenvall C., Getz G., Correa A., Banahan B.F., Gabriel S., Kathiresan S., Stringham H.M., McCarthy M.J., Boehnke M., Tuomilehto J., Haiman C., Groop L., Atzmon G., Wilson J.G., Neuberg D., Altshuler D., Ebert B.L. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2488–98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.
43. Belizaire R., Wong W.J., Robinette M.L., Ebert B.L. Clonal haematopoiesis and dysregulation of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23(9): 595–610. doi: 10.1038/s41577-023-00843-3.
44. Takahashi K., Wang F., Kantarjian H., Doss D., Khanna K., Thompson E., Zhao L., Patel K., Neelapu S., Gumbs C., Bueso-Ramos C., DiNardo C.D., Colla S., Ravandi F., Zhang J., Huang X., Wu X., Samaniego F., Garcia-Manero G., Futreal P.A. Preleukemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 100–111. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30626-X.
45. Pendse S., Loeffler D. Decoding Clonal Hematopoiesis: Emerging Themes and Novel Mechanistic Insights. *Cancers*. 2024; 16(15): 2634. doi: 10.3390/cancers16152634.
46. McLoughlin M.A., Cheloor Kovilakam S., Dunn W.G., Gu M., Tobin J., Pershad Y., Williams N., Leongamornlert D., Dawson K., Bond L., Marando L., Wen S., Wilson R., Valenzano G., Symeonidou V., Rak J., Damaskou A., Gozdecka M., Liu X., Barcena C., Nomdedeu J., Costeas P., Dimitriou I.D., Fiorillo E., Orrù V., De Almeida J.G., McKerrill T., Cullen M., Mohorianu I., Foukaneli T., Warren A.J., Wong C., Follows G., Godfrey A.L., Gudgin E., Cucca F., McKinney E., Baxter E.J., Gerstung M., Mitchell J., Wiseman D., Bick A.G., Fabre M., Quiros P.M., Nangalia J., Kar S., Vassiliou G.S. Telomere attrition becomes an instrument for clonal selection in aging hematopoiesis and leukemogenesis. *Nat Genet*. 2025; 57(9): 2215–25. doi: 10.1038/s41588-025-02296-x.
47. Belotserkovskaya E., Golotin V., Uyanik B., Demidov O.N. Clonal haematopoiesis – a novel entity that modifies pathological processes in elderly. *Cell Death Discov*. 2023; 9(1): 345. doi: 10.1038/s41420-023-01590-z.
48. Bhansali R.S., Pratz K.W., Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2023; 16(1): 29. doi: 10.1186/s13045-023-01424-6.
49. Winer E.S., Stone R.M. Novel therapy in Acute myeloid leukemia (AML): moving toward targeted approaches. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719860645. doi: 10.1177/2040620719860645.
50. Jen W., Kantarjian H., Kadia T.M., DiNardo C.D., Issa G.C., Short N.J., Yilmaz M., Borthakur G., Ravandi F., Dayer N.G. Combination therapy with novel agents for acute myeloid leukaemia: Insights into treatment of a heterogeneous disease. *Br J Haematol*. 2024; 205(1): 30–47. doi: 10.1111/bjh.19519.
51. Kantarjian H., Kadia T., DiNardo C., Dayer N., Borthakur G., Jabbour E., Garcia-Manero G., Konopleva M., Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J*. 2021; 11(2): 41. doi: 10.1038/s41408-021-00425-3.
52. van Dijk A.D., De Bont E.S.J.M., Kornblau S.M. Targeted therapy in acute myeloid leukemia: current status and new insights from a proteomic perspective. *Exp Rev Proteom*. 2020; 17(1): 1–10. doi: 10.1080/14789450.2020.1717951.
53. Swaminathan M., Wang E.S. Novel therapies for AML: a round-up for clinicians. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13(12): 1389–400. doi: 10.1080/17512433.2020.1850255.
54. Fleischmann M., Schmetzke U., Hochhaus A., Scholl S. Management of Acute Myeloid Leukemia: Current Treatment Options and

Future Perspectives. *Cancers*. 2021; 13(22): 5722. doi: 10.3390/cancers13225722.

55. Daver N., Wei A.H., Pollyea D.A., Fathi A.T., Iyas P., DiNardo C.D. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. *Blood Cancer J*. 2020; 10(10): 107. doi: 10.1038/s41408-020-00376-1.

56. Khanal N., Upadhyay Banskota S., Bhatt V.R. Novel Treatment Paradigms in Acute Myeloid Leukemia. *Clin Pharma Ther*. 2020; 108(3): 506–14. doi: 10.1002/cpt.1962.

57. Fontana M.C., Nanni J., Ghelli Luserna Di Rorà A., Petracci E., Padella A., Ghetti M., Ferrari A., Marconi G., Soverini S., Iacobucci I., Papayannidis C., Curti A., Audisio E., Giannini M.B., Rondoni M., Lanza F., Cavo M., Martinelli G., Simonetti G. Pharmacological Inhibition of WIP1 Sensitizes Acute Myeloid Leukemia Cells to the MDM2 Inhibitor Nutlin-3a. *Biomedicines*. 2021; 9(4): 388. doi: 10.3390/biomedicines9040388.

58. Deng K., Liu L., Tan X., Zhang Z., Li J., Ou Y., Wang X., Yang S., Xiang R., Sun P. WIP1 promotes cancer stem cell properties by inhibiting p38 MAPK in NSCLC. *Sig Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 36. doi: 10.1038/s41392-020-0126-x.

59. Eren M.K., Kartal N.B., Pilevneli H. Oncogenic WIP1 phosphatase attenuates the DNA damage response and sensitizes p53 mutant Jurkat cells to apoptosis. *Oncol Lett*. 2021; 21(6): 479. doi: 10.3892/ol.2021.12740.

60. Goloudina A.R., Tanoue K., Hamann A., Fourmaux E., Le Guezennec X., Bulavin D.V., Mazur S.J., Appella E., Garrido C., Demidov O.N. Wip1 promotes RUNX2-dependent apoptosis in p53-negative tumors and protects normal tissues during treatment with anticancer agents. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(2): E68–75. doi: 10.1073/pnas.1107017108.

61. Gilmartin A.G., Fajt T.H., Richter M., Groy A., Seefeld M.A., Darcy M.G., Peng X., Federowicz K., Yang J., Zhang S.Y., Minthorn E., Jaworski J.P., Schaber M., Martens S., McNulty D.E., Sinnamon R.H., Zhang H., Kirkpatrick R.B., Nevins N., Cui G., Pietrak B., Diaz E., Jones A., Brandt M., Schwartz B., Heerding D.A., Kumar R. Allosteric Wip1 phosphatase inhibition through flap-subdomain interaction. *Nat Chem Biol*. 2014; 10(3): 181–87. doi: 10.1038/nchembio.1427.

62. Liu G., Hu X., Sun B., Yang T., Shi J., Zhang L., Zhao Y. Phosphatase Wip1 negatively regulates neutrophil development through p38 MAPK-STAT1. *Blood*. 2013; 121(3): 519–29. doi: 10.1182/blood-2012-05-432674.

63. Juliusson G., Lazarevic V., Hörstedt A.S., Hagberg O., Höglund M., Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012; 119(17): 3890–99. doi: 10.1182/blood-2011-12-379008.

Поступила/Received 21.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 27.04.2026

Принята к публикации/Accepted 16.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колосова Екатерина Дмитриевна, лаборант-исследователь, Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия); лаборант-исследователь, АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус» (г. Сочи, Россия). Author ID (Scopus): 58985826400. ORCID: 0009-0000-8464-0862.

Богданова Дарья Алексеевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия); специалист-исследователь, АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус» (г. Сочи, Россия). Author ID (Scopus): 57220102985. ORCID: 0000-0003-2851-3775.

Демидов Олег Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия); профессор направления «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус» (г. Сочи, Россия). Author ID (Scopus): 8045768500. ORCID: 0000-0003-4323-7174.

ВКЛАД АВТОРОВ

Колосова Екатерина Дмитриевна: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Богданова Дарья Алексеевна: проверка и редактирование статьи.

Демидов Олег Николаевич: анализ, проверка и редактирование статьи.

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

Финансирование

Исследование поддержано грантом РНФ 19-75-20128-П.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina D. Kolosova, Laboratory Research Assistant, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia); Laboratory Research Assistant, Sirius University of Science and Technology (Sochi, Russia). Author ID (Scopus): 58985826400. ORCID: 0009-0000-8464-0862.

Daria A. Bogdanova, PhD, Junior Researcher, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia); Research Specialist, Sirius University of Science and Technology (Sochi, Russia). Author ID (Scopus): 57220102985. ORCID: 0000-0003-2851-3775.

Oleg N. Demidov, MD, DSc, Leading Researcher, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia); Professor, Immunobiology and Biomedicine, Sirius University of Science and Technology (Sochi, Russia). Author ID (Scopus): 8045768500. ORCID: 0000-0003-4323-7174.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina D. Kolosova: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the manuscript.

Daria A. Bogdanova: checking and editing the manuscript.

Oleg N. Demidov: analysis, checking and editing the manuscript.

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

Funding

The research was supported by the Russian Science Foundation grant 19-75-20128-P.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Коваленко В.С., Адаменко Л.С., Глущенко А.В., Трашков А.П., Шестопапов А.М., Воевода М.И. Обзор онколитических вирусных препаратов: клинический опыт и перспективные разработки. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 110–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-110-126

For citation: Kovalenko V.S., Adamenko L.S., Glushchenko A.V., Trashkov A.P., Shestopalov A.M., Voevoda M.I. Development of oncolytic viral therapies: clinical experience and emerging candidates. A review. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 110–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-110-126

ОБЗОР ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ

В.С. Коваленко^{1,2}, Л.С. Адаменко^{1,2}, А.В. Глущенко¹, А.П. Трашков³,
А.М. Шестопапов¹, М.И. Воевода¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии

и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

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

³НИЦ «Курчатовский институт»

Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

Аннотация

Цель исследования – проанализировать современное состояние разработки онколитических вирусных препаратов, зарегистрированных и находящихся на различных стадиях клинических и доклинических исследований, а также выявить основные тенденции в области вирусной онкотерапии по данным литературы на 2025 год. **Материал и методы.** Поиск литературы проводился в базах Web of Science, Scopus, MEDLINE, The Cochrane Library и РИНЦ за период 2017–2025 гг. Дополнительно включены отдельные более ранние работы (1990–2000-е гг.), имеющие ключевое значение для становления концепции онколитической вирусотерапии и разработки первых клинических кандидатов. **Результаты.** Анализ показал, что на 2025 г. зарегистрировано 4 онколитических вирусных препарата: Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic®), Teserpaturev (G47Δ, Delytact®), Oncorine (H101) и Rigvir. Механизм их действия основан на избирательной репликации в опухолевых клетках с последующим лизисом, а также на активации врожденного и адаптивного иммунного ответа. Проводятся клинические испытания препаратов на основе аденовирусов (CG0070, DNX-2401, ONCOS-102), вируса вакцинии (Реха-Vec), вируса простого герпеса (Seprehvir) и других платформ. Особое внимание уделяется вирусу болезни Ньюкасла (штаммы MTH-68/H, PV701, NDV-HUJ и др.), вирусу кори, вирусу Сендай, вирусу везикулярно-стоматита и коксакивирусу A21. Перспективным направлением являются генетические модификации вирусов (удаление генов вирулентности, экспрессия иммуномодуляторов), использование диких штаммов, а также комбинированные подходы с иммунотерапией и клеточными технологиями. **Заключение.** Онколитическая вирусотерапия в настоящее время проходит этап интеграции в клиническую практику. Основные тенденции включают персонализацию терапии, развитие комбинированных схем лечения и активное применение методов редактирования генома. Перспективным направлением остается дальнейшее изучение диких штаммов вирусов как источника новых онколитических агентов.

Ключевые слова: онколитические вирусы, онколитическая вирусотерапия, клинические испытания, вирус болезни Ньюкасла, вирус простого герпеса, вирус вакцинии, аденовирус, генетическая инженерия.

DEVELOPMENT OF ONCOLYTIC VIRAL THERAPIES: CLINICAL EXPERIENCE AND EMERGING CANDIDATES. A REVIEW

V.S. Kovalenko^{1,2}, L.S. Adamenko^{1,2}, A.V. Glushchenko¹, A.P. Trashkov³,
A.M. Shestopalov¹, M.I. Voevoda¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2, Timakova St., Novosibirsk, 630060, Russia

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

³Research Center "Kurchatov Institute"

1, Akademika Kurchatov Square, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Objective. This review summarizes the current state of development of oncolytic virus-based therapeutics, including already approved agents, candidates in clinical and preclinical trials, and emerging trends in oncolytic virotherapy as of 2025. **Material and Methods.** A systematic literature search was performed in Web of Science, Scopus, PubMed and the Russian Science Citation Index (RSCI) covering the period from 1990 to 2025. The review includes peer-reviewed publications indexed in Web of Science and Scopus as well as clinical trial reports (phases I–III). **Results.** By 2025, four oncolytic virus products have been approved for clinical use: Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic®), Teserpaturev (G47Δ, Delytact®), Oncorine (H101), and Rigvir. Their therapeutic effect is mediated by selective replication in tumor cells followed by cell lysis, combined with the induction of innate and adaptive immune responses. Ongoing clinical trials investigate additional candidates, including adenovirus-based therapies (CG0070, DNX-2401, ONCOS-102), vaccinia virus (Pexa-Vec), and modified herpes simplex viruses (Seprehvir). Novel research efforts also focus on Newcastle disease virus (NDV; strains MTH-68/H, PV701, NDV-HUJ), measles virus, Sendai virus, vesicular stomatitis virus, and coxsackievirus A21. Advances in genetic engineering, such as deletion of virulence genes, insertion of immune-modulatory transgenes, and the use of genome editing tools have enhanced the selectivity and safety of viral constructs. In addition, the exploration of wild-type strains as potential oncolytic agents is emerging as a promising field. **Conclusion.** Oncolytic virotherapy is transitioning into an established component of cancer treatment. Major trends include the personalization of therapy, integration with immune checkpoint inhibitors and cell-based strategies, and the application of advanced genome editing technologies. The investigation of wild-type viral strains remains an important future direction for identifying novel oncolytic agents.

Key words: oncolytic viruses, oncolytic virotherapy, clinical trials, Newcastle disease virus, herpes simplex virus, vaccinia virus, adenovirus, genetic engineering.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2022 г. в мире зарегистрировано около 20 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и 9,7 млн случаев смерти от онкологических заболеваний [1]. На первом месте среди часто встречающихся ЗНО вновь стоит рак легких, затем следуют рак молочной железы, колоректальный рак, рак простаты и рак желудка. В том же отчете МАИР представляет неутешительный прогноз на 2050 г. По расчетам специалистов, частота онкологических заболеваний увеличится на 57 % в связи с тенденцией роста употребления табачных изделий, алкогольной продукции, ожирения и ухудшения экологической обстановки.

Увеличение количества случаев онкологических заболеваний также связано с улучшением методов диагностики, введением регулярных специфических осмотров людей с предрасположенностью

возникновения различного типа рака и ежегодного осмотра взрослого населения. Основными методами лечения ЗНО являются химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Несмотря на значительные достижения, все они обладают рядом ограничений, включая серьезные побочные эффекты, резистентность опухолей к терапии и снижение качества жизни пациентов [2]. В связи с этим ведутся активные исследования в области разработки более селективных и эффективных подходов к лечению ЗНО.

Одним из перспективных направлений является онколитическая вирусная терапия (ОВТ), основанная на использовании вирусов, способных избирательно инфицировать и разрушать опухолевые клетки, не нанося значительного вреда здоровым тканям [3]. Этот метод сочетает в себе преимущества биологической терапии и иммуномодуляции, что делает его уникальным в современной онкологии.

Исследования в области онколитических вирусов активно развиваются, существует несколько вирусных платформ, прошедших клинические испытания или находящихся на различных стадиях разработки. Среди них модифицированные аденовирусы, вирус герпеса, вирус болезни Ньюкасла, реовирусы и др. Некоторые онколитические вирусы уже одобрены к применению, например Talimogene Laherparepvec (T-VEC) на основе вируса простого герпеса. Дальнейшее изучение механизмов онколизиса, а также разработка комбинированных подходов, включающих вирусную терапию в сочетании с иммунопрепаратами, химиотерапией и другими методами, открывают новые перспективы в борьбе с онкологическими заболеваниями. В последние годы ОВТ претерпела существенные трансформации, связанные с изменениями в списках зарегистрированных вирусных препаратов, расширением данных клинических исследований II–III фаз, развитием комбинированных иммуноонкологических подходов.

Целью исследования является анализ современного состояния и перспектив развития онколитических вирусных платформ по публикациям за период 2017–25 гг. с включением ключевых исторических исследований 1990–2000-х гг. для формирования контекста эволюции подходов и обоснования современных направлений биоинженерии онколитических вирусов.

Исторический обзор развития онколитической вирусной терапии

Первые наблюдения потенциального онколитического действия вирусов относятся к началу XX века. Стоит отметить, что вирусные инфекции показывали наиболее эффективные онколитические свойства у пациентов с иммунодефицитными формами рака, такими как лейкозы. Это наблюдение подтверждалось несколькими задокументированными случаями, когда вирусные инфекции приводили к регрессии опухолей, особенно у пациентов с лейкемией и лимфомой. Прорывы в области генной инженерии и молекулярной биологии позволили более детально изучить механизмы вирусной репликации в опухолевых клетках. Модификации также направлены на улучшение селективности к опухолевым клеткам, повышение безопасности использования вирусов в условиях организма и усиление терапевтической эффективности.

Открытие 2012 г. по целенаправленному удалению генов значительно расширило область применения вирусных объектов в онкологии. К примеру, вирус простого герпеса (HSV-1) был модифицирован путем удаления гена *ICP34.5*, ответственного за нейровирулентность, что позволило снизить его патогенность и одновременно сохранить способность селективно размножаться в опухолевых клетках [4]. Итогом этих разработок стало создание одного из первых зарегистрированных онколитических

вирусных препаратов – T-VEC, полученного на основе HSV-1 и одобренного FDA в 2015 г. для лечения меланомы.

В это же время пристальное внимание исследователей привлекли и другие вирусы, обладающие онколитическим потенциалом. Особое место занял вирус болезни Ньюкасла (Newcastle Disease Virus, NDV), представляющий собой ортомиксовирус, способный избирательно реплицироваться в злокачественных клетках с нарушенной интерфероновой системой [5]. В ряде доклинических и клинических исследований NDV продемонстрировал выраженные онколитические свойства при низкой токсичности, что делает его перспективной платформой для виротерапии различных типов опухолей.

Активно исследуются вирусы кори, вирус Сендай, реовирусы, аденовирусы, везикулярный стоматитный вирус и вирусы коксаки, каждый из которых обладает определенными преимуществами в контексте специфичности, иммуногенности и возможности генной модификации. Большое внимание уделяется сочетанию ОВТ с иммунотерапевтическими подходами, такими как использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, которые могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ, индуцируемый онколитическими вирусами [6].

В настоящее время онколитическая виротерапия перестала быть исключительно экспериментальной областью. Ведутся клинические испытания десятков вирусных препаратов, а вирусная платформа рассматривается как компонент комбинированного лечения, наряду с химиотерапией, лучевой терапией и иммунотерапией. Таким образом, многолетняя эволюция идей и практик, восходящая к случайным наблюдениям врачей XIX века, привела к формированию полноценного научного направления, имеющего огромный потенциал в лечении резистентных и рецидивирующих форм рака.

Основные механизмы действия онколитических вирусов

Онколитические вирусы (ОВ) действуют на опухолевые клетки и микроокружение посредством нескольких ключевых механизмов, что делает их уникальным и многообещающим классом противоопухолевых агентов. Основным механизмом действия ОВ заключается в их способности избирательно инфицировать и разрушать опухолевые клетки, не повреждая нормальные ткани. Этот процесс называется вирус-индуцированным цитоллизом, или прямым онколизисом. Многие ОВ обладают естественной или генно-инженерной способностью размножаться преимущественно в опухолевых клетках. Это возможно благодаря ряду особенностей последних. У таких клеток происходит нарушение интерфероновых сигнальных путей, которые в нормальных клетках обеспечивают противовирусную защиту. Дефекты в JAK/

STAT-сигналинге опухолевых клеток обеспечивают им активную пролиферацию и дальнейшее размножение, но в таком случае нарушаются пути избегания вирусных частиц [7].

После проникновения в клетку вирус запускает репликацию своего генома и сборку новых вирионов. Это приводит к разрушению клеточной мембраны, нарушению митохондриальной функции, индукции аутофагии или апоптоза и, в конечном счете, к литической гибели клетки. Этот процесс сопровождается высвобождением новых вирусных частиц, которые инфицируют соседние опухолевые клетки, формируя эффект «самоусиливающегося» онколиза [8].

Иммуногенная клеточная гибель (ICD) – второй путь уничтожения злокачественных клеток, который безотрывно связан с лизисом, так в процессе разрушения клеток происходит высвобождение специфических молекул. DAMPs, например HMGB1, в большом количестве выбрасываются в микроокружение опухоли после разрушения клеток [9]. Улавливая эти частицы, активируются дендритные клетки (DC), фагоцитирующие фрагменты опухоли и представляющие антигены лимфоцитам. И, наконец, формируется эффективный цитотоксический Т-клеточный ответ против опухоли. Таким образом осуществляется естественное «раскрытие» раковых антигенов для иммунной системы пациента.

Успешное использование ОВ приводит к появлению долгоживущих клеток памяти и формированию системного иммунного ответа, направленного на предотвращение рецидивов. В клинических испытаниях T-VEC у пациентов с меланомой наблюдались инфильтрация опухоли CD8⁺ Т-клетками и продукция IFN- γ , что коррелировало с ответом на терапию [10].

Опухолевое микроокружение (TME, tumor microenvironment) представляет собой сложную сеть клеток, внеклеточного матрикса, сосудов, цитокинов и иммунных компонентов, которая поддерживает рост и устойчивость опухоли. Одним из ключевых элементов TME является ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль.

Многие ОВ обладают способностью подавлять ангиогенез, что приводит к кислородному и питательному голоданию опухоли, снижает ее рост и способствует разрушению. Из зафиксированных фактов наиболее интересен ОВ VSV (вирус везикулярного стоматита), который снижает экспрессию VEGF (vascular endothelial growth factor) – одного из главных медиаторов ангиогенеза, что показано на моделях колоректального рака [11].

Перечисленные преимущества использования онколитических вирусов позволяют рассматривать их не только как самостоятельные противоопухолевые агенты, но и как важный компонент комбинированной терапии. Традиционная химиотерапия,

обладавая выраженной прямой цитотоксичностью, часто сопровождается формированием лекарственной резистентности и развитием иммуносупрессивного опухолевого микроокружения. Иммуносупрессия реализуется за счет селекции опухолевых клонов с повышенной экспрессией иммунных чекпойнт-молекул, накопления регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, а также поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов в иммуносупрессивный фенотип. Дополнительным фактором является повреждение и функциональное истощение эффекторных звеньев противоопухолевого иммунитета под действием цитостатиков, что приводит к формированию хронически подавленного иммунного ответа [12].

Одновременно активация ответа на повреждение ДНК в опухолевых клетках сопровождается вовлечением сигнальных каскадов p53, ATM/ATR и NF- κ B, что может транзиторно повышать экспрессию DAMPs, провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также усиливать презентацию опухолевых антигенов. Эти эффекты способствуют кратковременной иммунизации опухолевого микроокружения и повышению восприимчивости опухолевых клеток к онколитической вирусной инфекции [12, 13]. Кроме того, в ряде моделей показано, что отдельные режимы химиотерапии способны снижать численность регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, а также смещать поляризацию опухоль-ассоциированных макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа, формируя условия для синергизма с онколитическими вирусами [14].

Зарегистрированные онколитические вирусы в клинической практике

Прорывы в области генной инженерии, вирусологии и иммунологии привели к регистрации первых онколитических вирусов для клинического применения. Эти препараты демонстрируют эффективность против различных видов злокачественных опухолей и открывают новые возможности для иммуноонкологии. В табл. 1 представлен список одобренных и используемых препаратов на основе ОВ.

T-VEC

T-VEC – первый онколитический вирус, одобренный FDA и ЕМА для лечения неоперабельной меланомы. Препарат создан компанией BioVex на основе HSV-1, модифицированного для селективной репликации в опухолевых клетках и стимулирования иммунного ответа [15]. Для достижения наибольшего уровня селективности и безопасности использования вирус подвергнут трем ключевым модификациям. В первую очередь удален ген γ 34.5, который кодирует белок ICP34.5, ответственный за подавление клеточного стресс-ответа, что снижает нейровирулентность и позво-

Таблица 1/Table 1

Одобренные препараты на основе ОВ
Approved oncolytic virus-based therapies

Препарат/ Therapy	Вирусная платформа/ Viral platform	Страна одобрения/ Country of approval	Год/ Year	Показания/ Indications
T-VEC (Imlygic)	HSV-1	США (FDA), ЕС (EMA)/ USA (FDA), EU (EMA)	2015	Меланома IIIB–IV стадии/ Stage IIIB–IV melanoma
G47Δ (Delytact)	HSV-1 (3-кратная делеция)/ HSV-1 (triple-deleted herpes simplex virus)	Япония (PMDA)/ Japan (PMDA)	2021	Рецидивирующая глиобла- стома/ Recurrent glioblastoma
Rigvir (отозван)/ Rigvir (withdrawn)	ECHO-7 (немодифицированная форма)/ ECHO-7 (non-modified strain)	Латвия (отозван в 2019)/ Latvia (withdrawn in 2019)	2004	Меланома, опухоли ЖКТ (спорно)/ Melanoma, gastrointestinal cancers (controversial)
Oncorine (H101)	Аденовирус модифицированный (E1B делеция)/ Genetically modified adenovirus (E1B deletion)	Китай (CFDA/NMPA)/ China (CFDA/NMPA)	2005	Рак шеи и головы в комбина- ции с химиотерапией/ Head and neck cancer in com- bination with chemotherapy

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ляет вирусу реплицироваться преимущественно в опухолевых клетках, где сигнал защиты нарушен. Делеция гена, ответственного за наработку белка ICP47, снимает блокаду антигенной презентации и способствует активации адаптивного иммунного ответа. Так усиливается презентация вирусных и опухолевых антигенов через МНС I, что, в свою очередь, стимулирует иммунный ответ. Дополнительно в геном вируса встроен ген *GM-CSF*, что усиливает рекрутирование дендритных клеток и формирование системного противоопухолевого иммунного ответа [15].

T-VEC сочетает прямой онколизис с выраженной иммуномодуляцией. Репликация вируса в опухолевых клетках приводит к их разрушению и высвобождению опухолевых антигенов, которые в присутствии GM-CSF эффективно захватываются антиген-презентирующими клетками. Это инициирует активацию цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов и формирование противоопухолевой иммунной памяти. Таким образом, T-VEC действует не только локально, но и оказывает системное влияние на опухолевый процесс.

Клиническая эффективность доказывалась путем прохождения всех фаз клинических исследований. Ключевое рандомизированное клиническое исследование III фазы включало 436 пациентов с неоперабельной меланомой. Целью исследования было сравнение эффективности T-VEC и GM-CSF у больных с кожными, подкожными или лимфатическими метастазами. Результаты показали, что частота стойкого ответа составила 16,3 % в группе T-VEC против 2,1 % в группе GM-CSF ($p < 0,001$) [16]. Общий ответ составил 26,4 % в группе T-VEC. У пациентов с метастазами только в коже, подкожной клетчатке и лимфоузлах медиана общей выживаемости достигала 23,3 мес по сравнению

с 18,9 мес в контрольной группе (GM-CSF), что свидетельствует о потенциале вируса при менее агрессивных формах заболевания [17].

Помимо сравнения с иммуностимулирующей терапией, клинические данные и ретроспективные анализы указывают на преимущества T-VEC по сравнению с традиционной химиотерапией, применявшейся ранее при распространенной меланоме. Так, стандартные химиопрепараты, такие как дакарбазин и темозоломид, характеризовались низкой частотой объективного ответа (как правило, не превышающей 10–15 %) и отсутствием стойких длительных ремиссий, а медиана общей выживаемости при их применении оставалась ограниченной [18].

Наиболее выраженный эффект T-VEC демонстрирует у пациентов с локализованными метастатическими очагами (стадии IIIB–IVM1a), в то время как его эффективность при висцеральных метастазах ограничена. В связи с этим T-VEC также исследуется в комбинированных схемах с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, такими как ipilimumab (анти-CTLA-4) и pembrolizumab (анти-PD-1), где наблюдается синергизм действия.

G47Δ (Delytact®, Teserpaturev)

G47Δ представляет собой онколитический вирус третьего поколения на основе HSV-1. Препарат разработан в Университете Токио и в 2021 г. получил условное одобрение в Японии для лечения злокачественных глиом, став первым онколитическим вирусом, официально зарегистрированным для этой нозологии [19]. Вирусная конструкция G47Δ характеризуется тремя ключевыми модификациями. Удаление обоих аллелей гена $\gamma 34.5$ приводит к потере нейровирулентности и ограничивает

репликацию в нормальных клетках. Делеция гена *α47* способствует повышению экспрессии молекул МНС I, что усиливает антигенную презентацию и иммуногенность инфицированных клеток. Дополнительно в локус ICP6 встроены бактериальный ген *lacZ*, кодирующий β-галактозидазу, что инактивирует вирусную рибонуклеотидредуктазу и тем самым снижает возможность репликации в нормальных тканях [20].

Механизм противоопухолевого действия G47Δ носит комбинированный характер. Селективная репликация приводит к прямому лизису опухолевых клеток, включая глиомные стволовые клетки, которые проявляют устойчивость к стандартной терапии. Дополнительно вирус индуцирует выраженную инфильтрацию опухоли CD4- и CD8-Т-лимфоцитами, сопровождающуюся снижением числа иммунорегуляторных клеток (Foxp3⁺ Tregs) и формированием системного противоопухолевого иммунного ответа. Терапевтический эффект G47Δ обусловлен непосредственным цитолитическим действием и иммуномодуляцией [20].

Результаты клинических исследований продемонстрировали клиническую значимость применения препарата. В открытом исследовании II фазы у пациентов с рецидивирующей или остаточной глиобластомой односторонняя общая выживаемость составила 84,2 %, медиана общей выживаемости – 20,2 мес, что существенно превосходит исторические данные для пациентов с аналогичной патологией. Отмечалось также формирование стойкого иммунного ответа с длительной Т-клеточной инфильтрацией опухоли. Профиль безопасности характеризовался в основном легкими или умеренными нежелательными явлениями (лихорадка, головная боль, тошнота), серьезные осложнения встречались редко.

Таким образом, G47Δ представляет собой клинически значимый пример эволюции онколитических вирусов, сочетающий генетическую безопасность, избирательный онколиз и иммуномодуляцию. Его регистрация в Японии стала важным этапом в развитии вирусной онкотерапии и открыла новые перспективы для лечения агрессивных опухолей ЦНС.

Oncorine (H101)

Oncorine® (H101) является первым онколитическим аденовирусом, одобренным для клинического применения. В 2005 г. препарат получил регистрацию Государственного управления по контролю за продуктами и лекарствами Китая (CFDA, NMPA) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе цисплатина [21].

H101 представляет собой рекомбинантный человеческий аденовирус серотипа 5, модифицированный по принципу, аналогичному прототипу ONYX-015. Генетическая конструкция характери-

зуется делецией в области E1B-55kDa, что предотвращает инактивацию белка p53 и делает вирус селективным к опухолевым клеткам, у которых нарушена функция p53. Дополнительно в геноме вируса присутствует делеция части региона E3, что увеличивает безопасность препарата и позволяет повысить продуктивность вируса при культивировании [22].

Механизм H101 основан на способности вируса избирательно реплицироваться в опухолевых клетках, дефицитных по p53, что приводит к цитолитическому разрушению опухоли. При этом высвобождающиеся опухолевые антигены могут индуцировать активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа, что усиливает системный противоопухолевый эффект. Прямой онколиз сочетается с иммуномодуляцией, хотя степень иммунного ответа, индуцированного H101, считается менее выраженной по сравнению с онколитическими вирусами, экспрессирующими иммунные цитокины, такими как GM-CSF [23].

Клиническая эффективность H101 впервые продемонстрирована в рандомизированном исследовании II–III фазы, включавшем 123 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи. Комбинация H101 с цисплатином и 5-фторурацилом показала частоту объективного ответа 78,8 %, в то время как монокимиотерапия обеспечивала 39,6 % ($p < 0,001$). Общая выживаемость в группе комбинированной терапии также была значимо выше.

Rigvir (ECHO-7)

Rigvir представляет собой онколитический вирус на основе энтеровируса ECHO-7 (Enteric Cytopathic Human Orphan virus, серотип 7), первоначально выделенного в 1960-е гг. из кишечника здорового ребенка. Вирус принадлежит к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus B* и характеризуется отсутствием патогенности для человека. С середины 1960-х гг. в Латвийском онкологическом центре проводились исследования его противоопухолевого потенциала, что привело к разработке препарата Rigvir, зарегистрированного в Латвии в 2004 г. для лечения меланомы кожи [24].

Rigvir не является генетически модифицированным вирусом. Он представляет собой дикий штамм ECHO-7, адаптированный к репликации в опухолевых клетках, преимущественно меланочитарного происхождения. Основной механизм действия заключается в селективной репликации вируса в злокачественных клетках и их последующем лизисе. Дополнительно предполагалось участие иммуномодулирующих эффектов, связанных с активацией врожденного и адаптивного иммунитета [25].

Данные о клинической эффективности Rigvir остаются ограниченными и противоречивыми. В ранних клинических исследованиях в Латвии сообщалось о положительном влиянии препарата на

общую и безрецидивную выживаемость пациентов с меланомой кожи IB–IIС и IIIA стадии, особенно при адъювантной терапии после удаления первичной опухоли. В одном из наблюдательных исследований 3-летняя общая выживаемость достигала 57–78 % в зависимости от стадии заболевания, что превышало исторические данные для сравнимых когорт. Однако в последующие годы международное сообщество подвергло Rигvir критике из-за недостатка данных многоцентровых, рандомизированных клинических исследований. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и Американская FDA не рассматривали препарат к регистрации. В 2019 г. Государственное агентство лекарственных средств Латвии отозвало лицензию Rигvir после выявленных несоответствий в производственном контроле и недостаточности доказательной базы.

Несмотря на то, что Rигvir стал первым официально зарегистрированным онколитическим энтеровирусом, его последующая история продемонстрировала необходимость строгой доказательной базы и соответствия международным стандартам при выводе подобных препаратов на рынок. Хотя Rигvir больше не применяется, он представляет исторический интерес как ранний пример внедрения ОВТ в клиническую практику.

Побочные эффекты вирусных препаратов и ограничения их использования

Несмотря на клинические успехи отдельных ОВ, их терапевтическое применение сопровождается рядом побочных эффектов, которые необходимо учитывать при разработке и клиническом использовании. Онколитические вирусы гриппозных групп, включая T-VEC, могут вызывать острые системные реакции, напоминающие вирусную инфекцию. У пациентов в первые дни после начала лечения могут проявляться лихорадка, головная боль, утомляемость, озноб. Как правило, эти симптомы являются транзиторными и могут исчезать спонтанно или под влиянием симптоматической терапии (парацетамол, ибупрофен). Эти синдромы отражают индукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IFN- α) вследствие взаимодействия вируса с врожденным иммунитетом [26]. При введении препарата в опухолевый узел возможны местные проявления: локальная боль, отек, покраснение или инфильтрат в месте инъекции. Это обычно связано с активацией местного воспалительного ответа и не требует отмены терапии, но может потребовать анальгетиков или местных противовоспалительных средств [27].

При повторных введениях ОВ велик риск нейтрализации вируса антителами, что может снижать эффективность терапии. Иммунная память против вируса может развиваться быстро, особенно при системном введении, ограничивая многократное использование одного и того же вектора, что по-

казано на примере онколитического вируса кори (MV-NIS) у пациентов с множественной миеломой [28]. Это является одной из причин разработки новых штаммов и серотипов, чтобы обходить существующие антитела к часто используемым платформам. Однако для препаратов, одобренных и использующихся в медицинской практике, такого эффекта не было выявлено.

Опухолевое микроокружение часто подавляет противовирусный и противоопухолевый ответ. Это связано с высокой плотностью Treg, MDSC и экспрессией PD-L1, которые могут снижать эффективность как непосредственного онколизиса, так и опосредованной иммунотерапии. Это подталкивает к комбинированным протоколам, включающим ингибиторы контрольных точек, что показывает лучшие результаты, чем монотерапия вирусами [9].

Вирусные онколитические препараты на поздних стадиях клинических испытаний

Несмотря на то, что лишь ограниченное число ОВ получило официальное одобрение для клинического применения, за последние два десятилетия спектр кандидатов, находящихся на стадии II–III фаз клинических исследований, значительно расширился. Эти разработки отражают прогресс в области молекулярной биологии и вирусной инженерии, позволивший создавать штаммы с улучшенной селективностью к опухолевым клеткам, повышенной способностью индуцировать противоопухолевый иммунитет и сниженной токсичностью. Препараты данной группы занимают промежуточное положение между уже зарегистрированными ОВ и экспериментальными вирусными платформами, являясь ключевым звеном в трансляции фундаментальных достижений в практическую онкологию.

ONCOS-102 (Ad5/3-D24-GM-CSF)

ONCOS-102 представляет собой рекомбинантный аденовирус серотипа 5 с химерным фибробелком Ad5/3, который обеспечивает улучшенное заражение опухолевых клеток с низкой экспрессией CAR-рецепторов [29]. Вирус содержит ген GM-CSF, что позволяет стимулировать противоопухолевый иммунный ответ и усиливать системное разрушение опухоли. Генетическая конструкция ONCOS-102 дополнительно включает делецию 24 нуклеотидов в области гена *E1A*, что предотвращает связывание *E1A* с ретинобластомным белком (Rb) в нормальных клетках, ограничивая репликацию вируса преимущественно опухолевыми клетками. Такая селективность обеспечивает сочетание безопасности и высокой онколитической активности.

Онколитическое действие ONCOS-102 основано на двух взаимодополняющих процессах. С одной стороны, вирус реплицируется в опухолевых

клетках, вызывая их прямой лизис и высвобождение опухолевых антигенов. С другой стороны, экспрессия GM-CSF способствует рекрутированию дендритных клеток и активации CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, что усиливает системный противоопухолевый иммунный ответ [30]. Такой комбинированный механизм обеспечивает как локальный, так и отдаленный эффект на опухолевую ткань, создавая основу для потенциальной синергии с другими иммунотерапевтическими подходами.

Клинические исследования II фазы показали, что ONCOS-102 обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом. У пациентов с рецидивирующей мезотелиомой наблюдалось увеличение инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитов в опухолевой ткани и в ряде случаев достижение частичных объективных ответов [31]. Аналогичные иммунологические эффекты были зафиксированы при лечении сарком и других солидных опухолей, включая повышение экспрессии PD-L1 и интерферона- γ в опухолевой ткани, что создает основу для комбинирования с ингибиторами контрольных точек. Профиль безопасности ONCOS-102 остается благоприятным: наиболее часто регистрировались гриппоподобные симптомы, лихорадка, утомляемость и локальные реакции в месте инъекции, без серьезных системных осложнений. Многочисленные исследования ONCOS-102 подтверждают его высокий онколитический потенциал прямого, системного и комбинированного действия.

Реха-Vec (JX-594)

Реха-Vec (JX-594) представляет собой генетически модифицированный штамм VV, обладающий исторически доказанной безопасностью применения у человека. Данный онколитический вирус был создан с целью комбинирования прямого цитолитического действия и стимуляции противоопухолевого иммунного ответа.

Генетическая конструкция Реха-Vec основана на делеции вирусного гена тимидинкиназы, что приводит к селективной репликации вируса преимущественно в опухолевых клетках с повышенной экспрессией тимидинкиназы и активным синтезом нуклеотидов. Дополнительно в геном вируса встроен ген человеческого GM-CSF, что обеспечивает локальную продукцию цитокина в опухолевой ткани и усиливает активацию дендритных клеток, Т-лимфоцитов и NK-клеток [32]. Дополнительным преимуществом препарата является природная тропность вируса к эндотелиальным клеткам, экспрессирующим факторы ангиогенеза. Таким образом осуществляется не только прямой путь лизиса уже сформированных опухолевых клеток, но и происходит воздействие на процессы опухолевой васкуляризации.

Клиническая эффективность Реха-Vec подтверждена в ряде ранних фаз испытаний. В исследовании

II фазы у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой внутривенное и интратуморальное введение Реха-Vec приводило к дозозависимому опухолевому лизису и значимому увеличению выживаемости по сравнению с контрольной группой [33]. Дополнительно наблюдались признаки системного иммунного ответа, включая выработку антител к опухолевым антигенам и активацию CD8⁺ Т-лимфоцитов. Однако в 2015 г., в более позднем многоцентровом исследовании III фазы у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой препарат не продемонстрировал значимого улучшения общей выживаемости при добавлении к стандартной терапии сорафенибом, что ограничило его дальнейшее продвижение на рынок [34].

DNX-2401

DNX-2401 (ранее известный как Delta-24-RGD) – это условно реплицирующийся аденовирус, специально сконструированный для селективного размножения в клетках злокачественной природы. Конструкция основана на двух ключевых генетических модификациях. Во-первых, в гене *E1A* выполнена делеция 24 нуклеотидов, нарушающая способность белка E1A связываться с белком Rb. Эта модификация ограничивает продуктивную репликацию вируса в нормальных клетках с интактным Rb-путем. Тогда как высокодифференцированные клетки и многие клетки злокачественных опухолей несут дефекты в Rb-пути, а значит, остаются восприимчивыми к репликации вируса [35]. Во-вторых, в структуру вирусного генома встроен ген, ответственный за репликацию RGD-пептида (аргинин-глицин-аспарагин), обеспечивающий связывание с интегринами $\alpha\beta3/\alpha\beta5$ и тем самым увеличивающий инфицируемость опухолевых клеток, у которых экспрессия классического CAR-рецептора часто снижена. В совокупности эти изменения придают DNX-2401 как селективность, так и повышенную способность проникать в опухоль [36].

Вирус реплицируется в опухолевой клетке вплоть до индукции ее лизиса, что сопровождается высвобождением опухолевых антигенов и формированием воспалительной микросреды, привлекающей цитотоксические Т-лимфоциты. Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что после первоначального разрушения опухолевых клеток вирусом в некоторых случаях развивается стойкий Т-клеточный иммунный ответ против опухоли. Именно этот механизм, вероятно, объясняет случаи длительной ремиссии у отдельных пациентов даже после однократного введения DNX-2401. Эти наблюдения поддерживаются иммуногистохимическими данными о массивной инфильтрации CD8⁺ клетками и повышении экспрессии интерферон- γ в ткани опухоли после терапии [37].

Клинико-терапевтическая эффективность DNX-2401 была изучена в ряде ранних клинических испытаний и в комбинированных схемах. В открытом исследовании I фазы осуществлялось лечение с внутриопухолевым введением DNX-2401 у пациентов с рецидивирующей злокачественной глиомой, что привело к редким, но впечатляющим длительным ответам: у части пациентов отмечались очаговые некрозы опухоли и увеличение срока выживаемости, при этом серьезная вирус-ассоциированная токсичность отсутствовала. Эти данные породили клинический интерес к сочетанию DNX-2401 с ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКК).

Комбинация DNX-2401 с ингибитором PD-1 пембролизумабом проанализирована в исследованиях II фазы, при этом показано, что комбинированная терапия продемонстрировала клинически значимые показатели выживаемости [38]. Общая годовичная выживаемость составила 52,7 % (95 % CI 40,1–69,2 %), превысив заранее установленную границу. При этом наблюдались признаки иммунной перестройки опухолевой ткани, включая увеличение инфильтрации CD8⁺ клеток, и экспрессия маркеров активации. Эти результаты свидетельствуют о том, что аденовирусная онколитическая платформа может усиливать ответ на ИКК у пациентов с рецидивирующей глиомой и неблагоприятным прогнозом.

В недавнем исследовании у детей с диффузной интрастициальной глиомой и другими высокозлокачественными глиомами применение DNX-2401 сопровождалось медианой общей выживаемости порядка 17,8 мес у части пациентов и более длительными клиническими ответами в отдельных случаях, что раскрывает привлекательность использования такой вирусной платформы для опухолей ЦНС [38].

CG0070

CG0070 представляет собой онколитический аденовирус, разработанный для терапии немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НИРМП), устойчивого к BCG-терапии. Конструкция препарата основана на аденовирусе серотипа 5, в геноме которого E1A-регион находится под активацией промотора человеческого гена *E2F-1*. Такая модификация позволяет вирусу реплицироваться преимущественно в клетках с дисфункцией пути Rb, характерной для большинства опухолей мочевого пузыря [39]. Таким образом достигается высокая селективность репликации в опухолевой ткани при минимальном инфицировании нормальных клеток.

Помимо этого, в геном вируса встроен терапевтический ген человеческого GM-CSF. Экспрессия GM-CSF усиливает привлечение дендритных клеток и макрофагов в опухолевую микросреду, что способствует презентации опухолевых антигенов

и активации адаптивного иммунного ответа. Таким образом, CG0070 сочетает прямой онколитический эффект с выраженной иммуностимулирующей активностью.

Клиническая эффективность CG0070 продемонстрирована в исследованиях II фазы у пациентов с НИРМП после безуспешной BCG-терапии. Общий уровень ответа через 6 мес составил около 47 %, при этом наилучшие результаты наблюдались у пациентов с наличием мутаций в пути Rb [40]. Последующие исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности. На основании этих данных CG0070 был признан перспективным кандидатом для терапии резистентных форм НИРМП, в настоящее время продолжаются клинические испытания III фазы по сравнению его эффективности с повторной BCG-терапией и другими стандартами лечения.

Таким образом, CG0070 представляет собой пример целенаправленной разработки онколитического вируса, сфокусированного на одной из наиболее актуальных клинических задач – лечении резистентного немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Его конструкция демонстрирует возможности рационального использования онколитической виротерапии: сочетание опухоли-селективного промотора и экспрессии иммуностимулирующего цитокина позволило объединить прямое уничтожение опухоли с активацией противоопухолевого иммунного ответа.

Seprehvir (HSV1716)

Seprehvir (HSV1716) представляет собой модифицированный штамм HSV-1 от компании Virttu Biologics Ltd. Этот вирус стал одним из первых представителей герпесвирусов, исследуемых в клинических испытаниях еще с 1990-х гг., и до сих пор рассматривается как перспективная платформа для терапии солидных опухолей. Основное генетическое изменение HSV1716 связано с делецией обеих копий гена *RL1*, кодирующего белок ICP34.5. Как уже отмечалось ранее при обсуждении других онколитических платформ на основе HSV-1, этот белок играет центральную роль в противодействии клеточному механизму противовирусной защиты, предотвращая остановку трансляции за счет контроля фосфорилирования eIF2 α . Удаление *ICP34.5* приводит к потере способности вируса эффективно размножаться в нормальных клетках с сохраненной активностью антивирусных путей. Вместе с тем, опухолевые клетки, в которых эти сигнальные механизмы нарушены, остаются восприимчивыми к репликации вируса, что обеспечивает селективность действия Seprehvir [41].

Ранние клинические испытания I фазы у пациентов с глиобластомой показали удовлетворительный профиль безопасности и переносимости как при однократных, так и при повторных инъекциях HSV1716 в остаточные опухоли после хирургиче-

ского удаления. При этом у некоторых пациентов наблюдались признаки некроза опухолевой ткани без проявлений нейровирулентности или системной токсичности [42]. В последующих исследованиях препарат был протестирован при различных солидных опухолях, включая нейробластому, меланому, мезотелиому и саркому. Однако из-за упрощенной системы генетических модификаций по сравнению с ранее описанными, одобренными препаратами в исследованиях монотерапии онколитическая эффективность ограничена. Так, в испытаниях с нейробластомой внутривенное введение HSV1716 оказалось безопасным и сопровождалось признаками вирусной репликации в опухоли, однако выраженных объективных ответов не было [42]. Однако такой эффект мог быть обусловлен ограниченным количеством экспериментальных моделей.

Таким образом, Seprehvir продемонстрировал высокий уровень безопасности и способность инициировать иммунные эффекты, но как самостоятельный терапевтический агент оказался ограниченно эффективным. В настоящее время он рассматривается прежде всего как платформа для комбинированных подходов, особенно в сочетании с ИКК и стандартными методами противоопухолевой терапии.

Перспективные кандидаты вирусных онколитических агентов на ранних стадиях разработки

Несмотря на успешное продвижение ряда ОВ в клиническую практику, большая часть разработок в настоящее время находится на стадии доклинических и ранних клинических исследований. Эти перспективные кандидаты включают как полностью новые вирусные платформы, так и модификации уже известных вирусов, направленные на повышение селективности к опухолевым клеткам, усиление противоопухолевого иммунного ответа и улучшение фармакологической стабильности.

В последние годы особое внимание уделяется разработке онколитических вирусов на основе аденовирусов, герпесвирусов, вируса вакцинии и вируса Ньюкасла. Многие из них включают генетические модификации, такие как экспрессия иммуномодулирующих цитокинов (например, интерлейкинов и GM-CSF), интеграцию элементов CRISPR/Cas для редактирования генов опухолевой клетки, а также адаптацию вирусов к целевым рецепторам на поверхности опухолевых клеток.

Эти платформы исследуются при различных ЗНО, включая глиобластому, меланому, немешечно-инвазивный рак мочевого пузыря, саркому и метастатическое поражение печени. Основными целями доклинических исследований являются оценка селективности репликации, изучение профиля иммунной активации, определение оптимальных маршрутов введения и формуляций

для поддержания стабильности вируса. Далее в обзоре будут рассмотрены отдельные кандидаты, находящиеся на ранних стадиях разработки, с описанием их конструкции, механизма действия, предварительных доклинических и клинических результатов, а также особенностей применения и потенциальных перспектив.

Вирус болезни Ньюкасла

NDV, относящийся к парамиксовирусам птиц, уже несколько десятилетий рассматривается как перспективный кандидат для онколитической терапии. Его уникальность заключается в способности селективно реплицироваться в опухолевых клетках, где нарушены механизмы интерферонного ответа, при этом не вызывая значимого повреждения нормальных тканей человека. Интерес к NDV как к онколитическому агенту появился в середине XX века, когда были зафиксированы случаи спонтанного уменьшения опухолей у пациентов, зараженных этим вирусом. На этой основе в 1960–1970-х гг. предпринимались первые попытки экспериментального лечения отдельных пациентов с использованием «дикого» NDV. Хотя первоначальные подходы не имели должной стандартизации и воспроизводимости, именно эти работы заложили фундамент для последующей разработки ослабленных и адаптированных штаммов для терапии ЗНО.

Наибольшее распространение получили штаммы МТН-68/Н и PV701. МТН-68/Н был создан в Венгрии и применялся в клинической практике в ограниченных условиях еще в 1990-е гг. Сообщалось о случаях стабилизации заболевания и даже длительной выживаемости у пациентов с глиобластомой и меланомой при внутривенном или интраперитонеальном введении препарата [43]. Штамм PV701, в свою очередь, стал предметом более масштабных исследований, включая клинические испытания I–II фазы в США и Канаде. В ряде случаев отмечались объективные противоопухолевые эффекты у больных с прогрессирующими солидными опухолями, включая рак легкого и колоректальный рак.

Онколитический потенциал NDV включает как прямое разрушение опухолевых клеток за счет репликации вируса и индукции апоптоза, так и опосредованное влияние через стимуляцию иммунной системы. Инфицирование опухолевых клеток NDV сопровождается высвобождением интерферонов I типа, ФНО- α и провоспалительных цитокинов, что способствует привлечению натуральных киллеров, дендритных клеток и запуску адаптивного противоопухолевого ответа. Важным элементом является индукция иммунотонной клеточной гибели, благодаря чему антигены опухоли становятся доступными для распознавания Т-клетками, формируя вторичный иммунный ответ и долговременную противоопухолевую защиту [44].

Таблица 2/Table 2

Перспективные штаммы NDV, исследуемые в качестве онколитического агента
Promising NDV strains under investigation as oncolytic agents

Название штамма/ Strain name	Уровень исследования/применение/ Level of investigation/application	Описание/Description
MTH-68/H	Клинические испытания, фазы I/II, case-series/ Clinical trials, phase I/II, case series	Один из наиболее проработанных штаммов, применяется при различных солидных опухолях/ One of the most extensively studied strains, used for the treatment of various solid tumors
PV701	Клинические испытания фазы I/ Phase I clinical trials	Натурально ослабленный штамм, используется внутривенно; есть данные по безопасности и ответам у пациентов/ Naturally attenuated strain administered intravenously; safety and preliminary efficacy data in patients are available
73-T	Клинические испытания, меланома и др./ Clinical studies, melanoma and other cancers	Исследуется как один из штаммов с онколитическим потенциалом/ Investigated as one of the strains with oncolytic potential
NDV-HUJ	Клинические испытания при глиобластоме и др./ Clinical trials in glioblastoma and other cancers	Есть исследования I/II фазы с этим штаммом/ Evaluated in phase I/II clinical studies
LaSota	Доклинические исследования, модифицированные версии/ Preclinical studies, including modi- fied variants	Лентогенный штамм с низкой вирулентностью, используется как основа для инженерных модифика- ций (например, с измененным сайтом F-белка) [45]/ Lentogenic strain with low virulence, widely used as a backbone for genetic engineering (e.g., modification of the F protein cleavage site) [45]
AMHA1	Доклинические исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> / Preclinical <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies	Штамм, исследованный против опухолей ЖКТ и рака молочной железы [46]/ Investigated against gastrointestinal tumors and breast cancer [46]
Дикие штаммы NDV/ Wild-type NDV strains: NDV/ Altai/pigeon/770/2011, NDV/Altai/pigeon/777/2010, NDV/Yakutiya/ mallard/852/2011, NDV/Adygea/duck/12/2008	Доклинические исследования/ Preclinical studies	Некоторые естественные вирулентные штаммы с мощной цитотоксичностью; исследуются в лабораторных и животных моделях [47]/ Naturally occurring virulent strains exhibiting strong cytotoxic activity; studied in <i>in vitro</i> and animal models [47]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Несмотря на то, что клинические испытания NDV не достигли регистрационного уровня, накопленные данные подтверждают его хорошую переносимость и выраженные иммуномодулирующие свойства. Сегодня интерес к NDV возрождается в контексте комбинированных стратегий: в экспериментах показано, что вирус может усиливать эффективность иммунных чекпойнт-ингибиторов, а также использоваться в сочетании с клеточными технологиями, включая CAR-T (табл. 2).

Одной из ключевых предпосылок персонализации терапии NDV является оценка молекулярного и иммунного состояния опухоли. Для ряда опухолей установлено, что нарушение экспрессии сигнальных компонентов типа I интерферонов, RIG-I/MAVS-путей служит маркером повышенной

чувствительности к NDV-инфекции, поскольку нормальные клетки способны более эффективно ограничивать вирусную репликацию через интерферон-опосредованные механизмы [48]. В то же время понимание профиля TME, включая уровень инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитов, присутствие регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, может помочь предсказать, насколько эффективно вирус сможет запускать иммунный ответ и формировать устойчивую иммунную память [49].

NDV остается одним из наиболее перспективных кандидатов для ОБТ. Его потенциал в контексте персонализированного лечения заключается в возможности стратификации пациентов по иммунному и молекулярному профилю опухоли,

выборе оптимального модифицированного штамма и способов введения, а также интеграции NDV в комбинированные схемы с иммуно- и клеточными терапиями. Такой подход позволяет рассматривать NDV не только как универсальный онколитический агент, но и как гибкую платформу, адаптируемую под биологические особенности конкретного опухолевого процесса.

Вирус Сендай (SeV)

Вирус Сендай относится к парамиксовирусам и является природным патогеном грызунов. В последние десятилетия SeV привлекает внимание как перспективная платформа для ОВТ. Основным преимуществом SeV являются его высокая иммуногенность и способность эффективно инфицировать дыхательные пути и эпителиальные ткани, а также широкий спектр клеточных мишеней. Механизм онколитического действия SeV базируется на селективной репликации в опухолевых клетках с нарушенным интерфероновым ответом и на индукции апоптоза через активацию каспазных каскадов. При этом вирус стимулирует мощный врожденный иммунный ответ за счет активации TLR7 и RIG-I-зависимых путей, что ведет к выработке интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов [50].

Доклинические исследования показали, что SeV способен индуцировать противоопухолевые эффекты в моделях меланомы, рака легкого и колоректального рака. Внутриопухолевое введение рекомбинантного SeV сопровождалось выраженной инфильтрацией опухолевой ткани CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками, что сопровождалось формированием устойчивого противоопухолевого иммунного ответа [51]. В ряде экспериментов было показано, что комбинированное использование SeV с иммуноонкологическими препаратами, включая ингибиторы контрольных точек (anti-PD-1, anti-CTLA-4), усиливает терапевтический эффект за счет синергизма противоопухолевого иммунного ответа [52].

Фармацевтические разработки на основе SeV сосредоточены преимущественно в области доклинических исследований. Наибольший интерес представляют рекомбинантные штаммы с дополнительными генами иммуномодуляторов, такими как GM-CSF или IL-12, которые повышают иммуногенность и усиливают противоопухолевый ответ.

Вирус везикулярного стоматита (VSV)

VSV из рода *Vesiculovirus* семейства *Rhabdoviridae* представляет собой РНК-содержащий вирус, вызывающий у животных острые заболевания, сопровождающиеся образованием везикул на слизистых оболочках. У человека случаи инфекции крайне редки и протекают, как правило, бессимптомно или в легкой форме, что делает VSV относительно безопасным кандидатом для использования

при ОВТ. Интерес к VSV связан с его уникальной способностью быстро реплицироваться в клетках, лишенных полноценного интерферонового ответа, что характерно для большинства опухолевых клеток. Таким образом, селективность VSV во многом определяется нарушениями противовирусной защиты в опухолях. При этом инфицирование приводит к выраженному цитолитическому эффекту за счет активации апоптоза и некроза [53].

Современные исследования направлены на создание генно-инженерных вариантов VSV, обладающих повышенной безопасностью и иммуномодулирующими свойствами. Одним из наиболее разработанных кандидатов является VSV-IFN β – рекомбинантный штамм, экспрессирующий интерферон-бета, что позволяет одновременно усиливать противоопухолевый иммунный ответ и снижать риск неконтролируемой репликации в нормальных тканях [54]. В доклинических моделях этот вирус показал высокую эффективность против ряда солидных опухолей, включая меланому, рак молочной железы и глиобластому.

В клинических исследованиях тестируется препарат VSV-IFN β -NIS, модифицированный вариант вируса, дополнительно несущий ген натрий-йодидного симпортера (NIS). Эта конструкция открывает возможность не только отслеживать распределение вируса с помощью радиоизотопных методов, но и применять дополнительное радиотерапевтическое воздействие за счет накопления радиоактивного йода в инфицированных клетках [55]. Первые результаты клинических испытаний у пациентов с глиобластомой и множественной миеломой продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и признаки клинической активности.

Помимо этого, VSV активно используется как основа для платформенных вакцин и комбинированных схем терапии. Известен пример применения VSV в качестве векторной основы для создания вакцины против вируса Эбола (rVSV-ZEBOV), которая была зарегистрирована и успешно применена в условиях эпидемии [56]. Этот факт подтверждает потенциал VSV как клинически реализуемого вирусного вектора и усиливает интерес к его дальнейшему применению в онкотерапии.

Работы по созданию онколитических VSV-векторов в России находятся на ранних этапах и сосредоточены преимущественно в рамках фундаментальных исследований. Модифицированные VSV-конструкты разрабатываются с целью экспрессии иммуномодулирующих молекул и усиления противоопухолевого иммунного ответа. rVSV-mIL12-mGM-CSF – рекомбинантный вирус везикулярного стоматита, экспрессирующий интерлейкин-12 мыши (mIL-12) и mGM-CSF, продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность в доклинических моделях солидных опухолей. В экспериментах *in vivo* лечение rVSV-

mIL12-mGMCSF приводило к снижению объема опухоли на 60–90 % по сравнению с контрольными группами и увеличению медианы общей выживаемости животных в 1,5–2,5 раза [57]. В отличие от цитостатических препаратов, противоопухолевый эффект вирусной терапии сопровождался выраженной инфильтрацией CD8⁺ Т-лимфоцитов, увеличением продукции IFN- γ и формированием иммунологической памяти, обеспечивавшей защиту при повторном опухолевом вызове.

Вирус осповакцины

VV, относящийся к семейству *Poxviridae*, был подробно описан в предыдущем разделе и описании препарата JX-594 (Реха-Vec). Особый интерес в разработках онколитического препарата на ранних стадиях исследований представляет российская разработка VV-GMCSF-Lact, созданная в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор». Этот рекомбинантный штамм вируса осповакцины был модифицирован для экспрессии GM-CSF и лактоферрина, что усиливает его онколитический и иммуномодулирующий потенциал. В 2023 г. препарат успешно прошел первую фазу клинических испытаний, показав высокий профиль безопасности и признаки противоопухолевой активности у пациентов с раком молочной железы [58]. Российская разработка является важным шагом в создании национальной платформы онколитической вирусотерапии и открывает перспективы для клинического внедрения.

Также российскими исследователями сконструирован двойной рекомбинантный VV, экспрессирующий GM-CSF и проапоптотический белок (VV-GMCSF-Apo). Показано, что данный вирус активирует каспазные сигнальные каскады, усиливая экспрессию маркеров апоптоза и иммуногенной клеточной гибели по сравнению с рекомбинантными вариантами, экспрессирующими только GM-CSF. В доклинических моделях VV-GMCSF-Lact и VV-GMCSF-Apo обеспечивали подавление роста опухоли на 94 и 85 % соответственно [59]. Эти данные свидетельствуют о том, что сочетание иммуномодулирующих и проапоптотических факторов может усиливать как прямое уничтожение опухолевых клеток, так и последующую активацию противоопухолевого иммунного ответа.

Перспективным направлением является конструирование рекомбинантных штаммов ОВ, сочетающих экспрессию GM-CSF и IL-24 – факторов, способных индуцировать апоптоз опухолевых клеток и модулировать противоопухолевый иммунный ответ. На примере VG9-GMCSF-IL24 показано, что такие конструкции обладают выраженной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток *in vitro* и демонстрируют противоопухолевую эффективность в экспериментальных моделях

in vivo при сохранении относительной селективности к трансформированным клеткам по сравнению с нормальными [60].

Таким образом, вирус осповакцины продолжает оставаться одной из наиболее активно исследуемых платформ в области онколитической вирусотерапии. Опыт международных и отечественных проектов показывает, что его потенциал может быть реализован как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных стратегий с иммунными чекпойнт-ингибиторами и другими формами иммунотерапии.

Заключение

Онколитическая вирусотерапия за последние десятилетия превратилась из экспериментального направления в одно из наиболее динамично развивающихся звеньев современной онкологии. Уже зарегистрированные препараты, такие как T-VEC, G47 Δ , Oncorine, продемонстрировали клиническую эффективность и подтвердили концепцию возможности использования вирусов в качестве селективных противоопухолевых агентов. В то же время многочисленные кандидаты на основе аденовирусов, вируса вакцинии, NDV, вируса кори, коксакивируса и других платформ активно проходят клинические и доклинические испытания, что свидетельствует о широком спектре потенциальных стратегий. Общей тенденцией разработки ОВ является переход от использования природных штаммов к глубоко модифицированным конструкциям, сочетающим прямой онколиз с иммуномодулирующими свойствами. Наиболее часто применяемыми методами генной инженерии становятся делеции генов вирулентности (например, *ICP34.5* у HSV-1), введение селективных промоторов опухолевых клеток для контроля вирусной репликации (например, промотор теломеразы в аденовирусах), а также экспрессия терапевтических генов, кодирующих цитокины (GM-CSF), ингибиторы контрольных точек или ферменты, усиливающие чувствительность к химиотерапии. Все чаще создаются многокомпонентные векторы, объединяющие несколько механизмов противоопухолевого действия. При этом сохраняется высокий интерес к диким штаммам ОВ. Их естественная избирательность к опухолевым клеткам, а также способность индуцировать мощный противоопухолевый иммунный ответ делают их ценным источником для поиска новых терапевтических платформ. Современные подходы позволяют сочетать природный онколитический потенциал с точечной генной модификацией, что открывает перспективы для создания более безопасных и эффективных препаратов, сохраняющих преимущества диких штаммов.

Таким образом, онколитическая вирусотерапия формирует новую парадигму в лечении злокачественных опухолей, где вирусы становятся не

только прямыми цитотоксическими агентами, но и мощными иммунными адъювантами, способными инициировать долговременный противоопухолевый ответ. С учетом стремительного прогресса в области генной инженерии, а также расширяю-

щихся исследований природных штаммов можно ожидать, что в ближайшие годы число доступных клинической практике онколитических препаратов значительно возрастет, а их использование займет свое место в комплексной терапии рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *World Health Organization*. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Feb 1 [cited 27.01.2025]. URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>.
2. Hu J., Wang Z., Wang X., Xie S. Side-effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with gastrointestinal cancers. *Peer J*. 2023; 11: e15277. doi: 10.7717/peerj.15277.
3. Goradel N.H., Baker A.T., Arashkia A., Ebrahimi N., Ghorghanlu S., Negahdari B. Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Curr Probl Cancer*. 2021; 45(1): 100639. doi: 10.1016/j.cupr.2021.100639.
4. Menotti L., Avitabile E. Herpes Simplex Virus Oncolytic Immunovirotherapy: The Blossoming Branch of Multimodal Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8310. doi: 10.3390/ijms21218310.
5. Rui R., Zhou L., He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. *Front Immunol*. 2023; 14: 1212476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476.
6. Engeland C.E., Ungerechts G. Measles Virus as an Oncolytic Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 544. doi: 10.3390/cancers13030544.
7. Gazal S., Gazal S., Kaur P., Bhan A., Olagnier D. Breaking Barriers: Animal viruses as oncolytic and immunotherapeutic agents for human cancers. *Virology*. 2024; 600: 110238. doi: 10.1016/j.virol.2024.110238.
8. Wu Y.Y., Sun T.K., Chen M.S., Munir M., Liu H.J. Oncolytic viruses-modulated immunogenic cell death, apoptosis and autophagy linking to virotherapy and cancer immune response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1142172. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142172.
9. Ribas A., Dummer R., Puzanov I., VanderWalde A., Andtbacka R.H.I., Michielin O., Olszanski A.J., Malvey J., Cebon J., Fernandez E., Kirkwood J.M., Gajewski T.F., Chen L., Gorski K.S., Anderson A.A., Dieder S.J., Lassman M.E., Gansert J., Hodi F.S., Long G.V. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell*. 2018; 174(4): 1031–32. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.035.
10. Zhang Y., Li Y., Chen K., Qian L., Wang P. Oncolytic virotherapy reverses the immunosuppressive tumor microenvironment and its potential in combination with immunotherapy. *Cancer Cell Int*. 2021; 21(1): 262. doi: 10.1186/s12935-021-01972-2.
11. Gao Y. Oncolytic Therapy of Solid Tumors by Modified Vesicular Stomatitis Virus. *DNA Cell Biol*. 2024; 43(2): 57–60. doi: 10.1089/dna.2023.0368.
12. Galluzzi L., Buqué A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(2): 97–111. doi: 10.1038/nri.2016.107.
13. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014; 21(1): 15–25. doi: 10.1038/cdd.2013.67.
14. Melcher A., Todryk S., Hardwick N., Ford M., Jacobson M., Vile R.G. Tumor immunogenicity is determined by the mechanism of cell death via induction of heat shock protein expression. *Nat Med*. 1998; 4(5): 581–87. doi: 10.1038/nm0598-581.
15. Chesney J.A., Puzanov I., Collichio F.A., Singh P., Milhem M.M., Glaspy J., Hamid O., Ross M., Friedlander P., Garbe C., Logan T., Hauschild A., Lebbé C., Joshi H., Snyder W., Mehnert J.M. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone for advanced melanoma: 5-year final analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(5): e006270. doi: 10.1136/jitc-2022-006270.
16. Mehta A., Motavaf M., Nebo I., Luyten S., Osei-Opare K.D., Gru A.A. Advancements in Melanoma Treatment: A Review of PD-1 Inhibitors, T-VEC, mRNA Vaccines, and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy in an Evolving Landscape of Immunotherapy. *J Clin Med*. 2025; 14(4): 1200. doi: 10.3390/jcm14041200.
17. Andtbacka R.H.I., Collichio F., Harrington K.J., Middleton M.R., Downey G., Öhring K., Kaufman H.L. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 145. doi: 10.1186/s40425-019-0623-z.
18. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S., Gore M., Aamdal S., Cebon J., Coates A., Dreno B., Henz M., Schadendorf D., Kapp A., Weiss J., Fraass U., Statkevich P., Muller M., Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(1): 158–66. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.158.
19. Frampton J.E. Teserparepvec/G47Δ: First Approval. *BioDrugs*. 2022; 36(5): 667–72. doi: 10.1007/s40259-022-00553-7.
20. Todo T., Ito H., Ino Y., Ohtsu H., Ota Y., Shibahara J., Tanaka M. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28(8): 1630–39. doi: 10.1038/s41591-022-01897-x.
21. Liang M. Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018; 18(2): 171–76. doi: 10.2174/1568009618666171129221503.
22. Wang Z., Hong J., Wu H., Zheng Y., Lin X., Lin Y., Wang X., Fang W. Overcoming immune resistance in advanced esophageal squamous cell carcinoma with recombinant human adenovirus type 5 by impacting the immune microenvironment: a case report. *Front Immunol*. 2025; 16: 1610058. doi: 10.3389/fimmu.2025.1610058.
23. Guo W., Song H. Development of Gene Therapeutics for Head and Neck Cancer in China: From Bench to Bedside. *Hum Gene Ther*. 2018; 29(2): 180–87. doi: 10.1089/hum.2017.230.
24. Babiker H.M., Riaz I.B., Husnain M., Borad M.J. Oncolytic virotherapy including Rigvir and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virother*. 2017; 6: 11–18. doi: 10.2147/OVS.100072.
25. Kuryk L., Vassilev L., Ranki T., Hemminki A., Karioja-Kallio A., Levälampi O., Vuolanto A., Cerullo V., Pesonen S. Toxicological and bio-distribution profile of a GM-CSF-expressing, double-targeted, chimeric oncolytic adenovirus ONCOS-102 – Support for clinical studies on advanced cancer treatment. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182715. doi: 10.1371/journal.pone.0182715.
26. Russell S.J., Peng K.W., Bell J.C. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol*. 2012; 30(7): 658–70. doi: 10.1038/nbt.2287.
27. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F., Amatrudda T., Senzer N., Chesney J., Delman K.A., Spitler L.E., Puzanov I., Agarwala S.S., Milhem M., Cramer L., Curti B., Lewis K., Ross M., Guthrie T., Linette G.P., Daniels G.A., Harrington K., Middleton M.R., Miller W.H. Jr., Zager J.S., Ye Y., Yao B., Li A., Doleman S., VanderWalde A., Gansert J., Coffin R.S. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(25): 2780–88. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
28. Russell S.J., Federspiel M.J., Peng K.W., Tong C., Dingli D., Morice W.G., Lowe V., O'Connor M.K., Kyle R.A., Leung N., Buadi F.K., Rajkumar S.V., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(7): 926–33. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.003.
29. Oronsky B., Gastman B., Conley A.P., Reid C., Caroen S., Reid T. Oncolytic Adenoviruses: The Cold War against Cancer Finally Turns Hot. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 27; 14(19): 4701. doi: 10.3390/cancers14194701.
30. Ponce S., Cedrés S., Ricordel C., Isambert N., Viteri S., Herrera-Juarez M., Martinez-Marti A., Navarro A., Lederlin M., Serres X., Zugaza-goitia J., Vetrhus S., Jaderberg M., Hansen T.B., Levitsky V., Paz-Ares L. ONCOS-102 plus pemetrexed and platinum chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a randomized phase 2 study investigating clinical outcomes and the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(9): e007552. doi: 10.1136/jitc-2023-007552.
31. Cruz N.V.G., Luques M.N., Castiñeiras T.M.P.P., Costa Ferreira O.Jr., Peralta R.H.S., Costa L.J.D., Damaso C.R. Genomic Characterization of the Historical Smallpox Vaccine Strain Wyeth Isolated from a 1971 Seed Vial. *Viruses*. 2022; 15(1): 83. doi: 10.3390/v15010083.
32. Santos Apolonio J., Lima de Souza Gonçalves V., Cordeiro Santos M.L., Silva Luz M., Silva Souza J.V., Rocha Pinheiro S.L., de Souza W.R., Sande Loureiro M., de Melo F.F. Oncolytic virus therapy in cancer: A current review. *World J Virol*. 2021; 10(5): 229–55. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.229.
33. Abou-Alfa G.K., Galle P.R., Chao Y., Erinjeri J., Heo J., Borad M.J., Luca A., Burke J., Pelusio A., Agathon D., Lusky M., Breitbach C., Qin S., Gane E. PHOCUS: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Sequential Treatment with Pexa-Vec (JX-594) and Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2023; 13(3): 248–64. doi: 10.1159/000533650.

34. Lang F.F., Conrad C., Gomez-Manzano C., Yung W.K.A., Sawaya R., Weinberg J.S., Prabhu S.S., Rao G., Fuller G.N., Aldape K.D., Gumin J., Vence L.M., Wistuba I., Rodriguez-Canales J., Villalobos P.A., Dirven C.M.F., Tejada S., Valle R.D., Alonso M.M., Ewald B., Peterkin J.J., Tufano F., Fueyo J. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1419–27. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8219.
35. Martínez-Vélez N., García-Moure M., Marigil M., González-Huarriz M., Puigdelloses M., Gallego Pérez-Larraya J., Zalacain M., Marrodán L., Varela-Guruceaga M., Laspedea V., Aristu J.J., Ramos L.I., Tejada-Solis S., Díez-Valle R., Jones C., Mackay A., Martínez-Climent J.A., García-Barchino M.J., Raabe E., Monje M., Becher O.J., Junier M.P., El-Habr E.A., Chneiweiss H., Aldave G., Jiang H., Fueyo J., Patiño-García A., Gomez-Manzano C., Alonso M.M. The oncolytic virus Delta-24-RGD elicits an antitumor effect in pediatric glioma and DIPG mouse models. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2235. doi: 10.1038/s41467-019-10043-0.
36. García-Moure M., Gonzalez-Huarriz M., Labiano S., Guruceaga E., Bandres E., Zalacain M., Marrodan L., de Andrea C., Villalba M., Martínez-Vélez N., Laspedea V., Puigdelloses M., Gallego Perez-Larraya J., Iñigo-Marco I., Stripecke R., Chan J.A., Raabe E.H., Kool M., Gomez-Manzano C., Fueyo J., Patiño-García A., Alonso M.M. Delta-24-RGD, an Oncolytic Adenovirus, Increases Survival and Promotes Proinflammatory Immune Landscape Remodeling in Models of AT/RT and CNS-PNET. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(6): 1807–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3313.
37. Nassiri F., Patil V., Yefet L.S., Singh O., Liu J., Dang R.M.A., Yamaguchi T.N., Daras M., Cloughesy T.F., Colman H., Kumthekar P.U., Chen C.C., Aiken R., Groves M.D., Ong S.S., Ramakrishna R., Vogelbaum M.A., Khagi S., Kaley T., Melear J.M., Peereboom D.M., Rodriguez A., Yankelevich M., Nair S.G., Puduvalli V.K., Aldape K., Gao A., López-Janeiro A., de Andrea C.E., Alonso M.M., Boutros P., Robbins J., Mason W.P., Sonabend A.M., Stupp A., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Lang F.F., Zadeh G. Author Correction: Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2025; 31(9): 3204. doi: 10.1038/s41591-025-03895-1.
38. Gállego Pérez-Larraya J., García-Moure M., Labiano S., Patiño-García A., Dobbs J., Gonzalez-Huarriz M., Zalacain M., Marrodan L., Martínez-Vélez N., Puigdelloses M., Laspedea V., Astigarraga I., Lopez-Ibor B., Cruz O., Ocoz Lizarbe M., Hervas-Stubb S., Alkorta-Aranburu G., Tamayo I., Távira B., Hernandez-Alcoceba R., Jones C., Dharmadhikari G., Ruiz-Moreno C., Stunnenberg H., Hulleman E., van der Lugt J., Idoate M.A., Díez-Valle R., Esparragosa Vázquez I., Villalba M., de Andrea C., Núñez-Córdoba J.M., Ewald B., Robbins J., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Lang F.F., Tejada S., Alonso M.M. Oncolytic DNX-2401 Virus for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *N Engl J Med.* 2022; 386(26): 2471–481. doi: 10.1056/NEJMoa2202028.
39. Packiam V.T., Lamm D.L., Barocas D.A., Trainer A., Fand B., Davis R.L., Clark W., Kroeger M., Dumbadze I., Chamie K., Kader A.K., Curran D., Gutheil J., Kuan A., Yeung A.W., Steinberg G.D. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol.* 2018; 36(10): 440–47. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.005.
40. Grandi P., Darilek A., Moscu A., Pradhan A., Li R. Intravesical Infusion of Oncolytic Virus CG0070 in the Treatment of Bladder Cancer. *Methods Mol Biol.* 2023; 2684: 303–17. doi: 10.1007/978-1-0716-3291-8_19.
41. Kardani K., Sanchez Gil J., Rabkin S.D. Oncolytic herpes simplex viruses for the treatment of glioma and targeting glioblastoma stem-like cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1206111. doi: 10.3389/fcimb.2023.1206111.
42. Streby K.A., Currier M.A., Triplet M., Ott K., Dishman D.J., Vaughan M.R., Ranalli M.A., Setty B., Skeens M.A., Whiteside S., Yeager N.D., Haworth K.B., Simpson K., Conner J., Cripe T.P. First-in-Human Intravenous Serephvir in Young Cancer Patients: A Phase 1 Clinical Trial. *Mol Ther.* 2019; 27(11): 1930–38. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.08.020.
43. Meng Q., He J., Zhong L., Zhao Y. Advances in the Study of Antitumor Immunotherapy for Newcastle Disease Virus. *Int J Med Sci.* 2021; 18(11): 2294–2302. doi: 10.7150/ijms.59185.
44. Srivastava A., Mallela K.M.G., Deorkar N., Brophy G. Manufacturing Challenges and Rational Formulation Development for AAV Viral Vectors. *J Pharm Sci.* 2021; 110(7): 2609–24. doi: 10.1016/j.xphs.2021.03.024.
45. Li Z., Qian W., Zhang Y., Liao C., Chen J., Ding K., Yu Q., Jia Y., He L. Enhanced Oncolytic Potential of Engineered Newcastle Disease Virus Lasota Strain through Modification of Its F Protein Cleavage Site. *Microorganisms.* 2024; 12(10): 2029. doi: 10.3390/microorganisms12102029.
46. Al-Shammari A.M., Salman M.I. Antimetastatic and antitumor activities of oncolytic NDV AMHA1 in a 3D culture model of breast cancer. *Front Mol Biosci.* 2024; 11: 1331369. doi: 10.3389/fmolb.2024.1331369.
47. Yurchenko K.S., Zhou P., Kovner A.V., Zavjalov E.L., Shestopalova L.V., Shestopalov A.M. Oncolytic effect of wild-type Newcastle disease virus isolates in cancer cell lines in vitro and in vivo on xenograft model. *PLoS One.* 2018; 13(4): e0195425. doi: 10.1371/journal.pone.0195425.
48. Schirmacher V. Molecular Mechanisms of Anti-Neoplastic and Immune Stimulatory Properties of Oncolytic Newcastle Disease Virus. *Biomedicines.* 2022; 10(3): 562. doi: 10.3390/biomedicines10030562.
49. Burman B., Pesci G., Zamarin D. Newcastle Disease Virus at the Forefront of Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(12): 3552. doi: 10.3390/cancers12123552.
50. García-Sastre A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host Microbe.* 2017; 22(2): 176–84. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.012.
51. Zhu X., Fan C., Xiong Z., Chen M., Li Z., Tao T., Liu X. Development and application of oncolytic viruses as the nemesis of tumor cells. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1188526. doi: 10.3389/fmicb.2023.1188526.
52. Gómez A., Reina R. Recombinant Sendai Virus Vectors as Novel Vaccine Candidates Against Animal Viruses. *Viruses.* 2025; 17(5): 737. doi: 10.3390/v17050737.
53. Zinovieva M., Ryapolova A., Karabelsky A., Minskaia E. Oncolytic Vesicular Stomatitis Virus: Optimisation Strategies for Anti-Cancer Therapies. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024; 29(11): 374. doi: 10.31083/j.fbl2911374.
54. Moglan A.M., Albaradie O.A., Alsayegh F.F., Alharbi H.M., Samman Y.M., Jalal M.M., Saeedi N.H., Mahmoud A.B., Alkayyal A.A. Preclinical efficacy of oncolytic VSV-IFNβ in treating cancer: A systematic review. *Front Immunol.* 2023; 14: 1085940. doi: 10.3389/fimmu.2023.1085940.
55. Makielski K.M., Sarver A.L., Henson M.S., Stuebner K.M., Borgatti A., Suksanpaisan L., Preusser C., Tabaran A.F., Cornax I., O'Sullivan M.G., Chehadeh A., Groschen D., Bergsrud K., Pracht S., Winter A., Mills L.J., Schwabenlander M.D., Wolfe M., Farrar M.A., Cutter G.R., Koopmeiners J.S., Russell S.J., Modiano J.F., Naik S. Neoadjuvant systemic oncolytic vesicular stomatitis virus is safe and may enhance long-term survivorship in dogs with naturally occurring osteosarcoma. *Mol Ther Oncolytics.* 2023; 31: 100736. doi: 10.1016/j.omto.2023.100736.
56. Watson C.H., Gsell P.S., Hall Y., Camacho A., Riveros X., Enwere G., Vicari A., Nadlaou S.D., Toure A., Sani I.M., Diallo A., Kolie C., Duraffour S., Ifono K., Maomou A., Dore K., Djidounou H.A., Bagayoko A., Damey P.P., Camara M.N., Diallo F.B., Oumar F.T., Toure K., Diaby M.L., Sylla L., Conde D., Kaba I.L., Tipton T., Eggo R.M., Marks M., Roberts C.H., Strecker T., Günther S., Keita S., Edmunds W.J., Carroll M.W., Henao-Restrepo A.M. rVSV-ZEBOV vaccination in people with pre-existing immunity to Ebola virus: an open-label safety and immunogenicity study in Guinean communities affected by Ebola virus disease (l'essai proches). *BMC Med.* 2024; 22(1): 523. doi: 10.1186/s12916-024-03726-z.
57. Ryapolova A., Minskaia E., Gasanov N., Moroz V., Krapivin B., Egorov A.D., Laktyushkin V., Zhuravleva S., Nagornych M., Subcheva E., Malogolovkin A., Ivanov R., Karabelsky A. Development of Recombinant Oncolytic rVSV-mIL12-mGMCSF for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2023; 25(1): 211. doi: 10.3390/ijms25010211.
58. Vasileva N., Ageenko A., Byvakina A., Sen'kova A., Kochneva G., Mishinov S., Richter V., Kuligina E. The Recombinant Oncolytic Virus VV-GMCSF-Lact and Chemotherapy Drugs against Human Glioma. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(8): 4244. doi: 10.3390/ijms25084244.
59. Koval O., Kochneva G., Tkachenko A., Troitskaya O., Sivolobova G., Grazhdantseva A., Nushataeva A., Kuligina E., Richter V. Recombinant Vaccinia Viruses Coding Transgenes of Apoptosis-Inducing Proteins Enhance Apoptosis But Not Immunogenicity of Infected Tumor Cells. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 3620510. doi: 10.1155/2017/3620510.
60. Deng L., Yang X., Fan J., Ding Y., Peng Y., Xu D., Huang B., Hu Z. An Oncolytic Vaccinia Virus Armed with GM-CSF and IL-24 Double Genes for Cancer Targeted Therapy. *Oncotargets Ther.* 2020; 13: 3535–44. doi: 10.2147/OTT.S249816.

Поступила/Received 22.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 27.02.2026

Принята к публикации/Accepted 16.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Вероника Сергеевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной

медицины»; младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): PSL-7613-2026. ORCID: 0009-0005-8655-9220.

Адаменко Любовь Сергеевна, научный сотрудник, лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8793-6685. Researcher ID (WOS): LQK-2448-2024. Author ID (Scopus): 57200964621. ORCID: 0000-0001-6412-3622.

Глущенко Александра Владимировна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2740-4760. Researcher ID (WOS): HKW-5838-2023. Author ID (Scopus): 55791093900. ORCID: 0000-0002-5784-0073.

Трашков Александр Петрович, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по научной работе Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, НИЦ «Курчатовский институт» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4231-1258. Researcher ID (WOS): MTE-1465-2025. Author ID (Scopus): 56146528000. ORCID: 0000-0002-3441-0388.

Шестопалов Александр Михайлович, доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3887-1749. Researcher ID (WOS): C-7700-2011. Author ID (Scopus): 35568294500. ORCID: 0000-0002-9734-0620.

Воевода Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 57195959148. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Коваленко Вероника Сергеевна: сбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи.

Адаменко Любовь Сергеевна: разработка концепции, формулировка целей и задач исследования.

Глущенко Александра Владимировна: научное редактирование текста статьи.

Трашков Александр Петрович: рецензирование, редактирование текста статьи, улучшение формулировок.

Шестопалов Александр Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Воевода Михаил Иванович: руководство проектом, курирование в написании текста статьи, внесение финальных корректив в текст.

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

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта «Создание актуальной коллекции современных вирусов болезни Ньюкасла (ВБН) для разработки иммунологических биопрепаратов» (РНФ № 24-24-00367).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Генеративный искусственный интеллект

При подготовке статьи использовались инструменты генеративного искусственного интеллекта для редактирования текста.

ABOUT THE AUTHORS

Veronika S. Kovalenko, Postgraduate, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Testing Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Junior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): PSL-7613-2026. ORCID: 0009-0005-8655-9220.

Lyubov S. Adamenko, Research Scientist, Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Testing, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Junior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): LQK-2448-2024. Author ID (Scopus): 57200964621. ORCID: 0000-0001-6412-3622.

Alexandra V. Glushchenko, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Testing, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): HKW-5838-2023. Author ID (Scopus): 55791093900. ORCID: 0000-0002-5784-0073.

Aleksandr P. Trashkov, MD, PhD, Deputy Head of the Kurchatov Complex of NBICS-Nature-Like Technologies, Research Center "Kurchatov Institute" (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): MTE-1465-2025. Author ID (Scopus): 56146528000. ORCID: 0000-0002-3441-0388.

Aleksandr M. Shestopalov, DSc, Professor, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7700-2011. Author ID (Scopus): 35568294500. ORCID: 0000-0002-9734-0620.

Mikhail I. Voevoda, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 57195959148. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Veronika S. Kovalenko: collection and analysis of literary sources, writing the initial draft of the manuscript.

Lyubov S. Adamenko: development of the concept, formulation of the goals and objectives of the study.

Alexandra V. Glushchenko: scientific editing of the manuscript.

Aleksandr P. Trashkov: reviewing and editing the manuscript, improving the wording.

Aleksandr M. Shestopalov: analysis of the scientific work, critical review with the addition of valuable intellectual content.

Mikhail I. Voevoda: project management, supervision, final approval of the manuscript.

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

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 24-24-00367, “Establishment of a relevant collection of contemporary Newcastle disease virus (NDV) strains for the development of immunobiological preparations”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Generative Artificial Intelligence

Generative artificial intelligence tools were used to edit the text of the article.

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-127-136
УДК: 616.333+616.329]-006.6-08



Для цитирования: Соколов С.А., Пирогов С.С., Рябов А.Б., Москалец М.В., Швейкин А.О., Максимчук В.Ю., Воронина Е.В., Абдулхакимов Н.М., Каннер Д.Ю. Персонализированный органосохраняющий подход в лечении пациента с ранним кардиоэзофагеальным раком: клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 127–136. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-127-136

For citation: Sokolov S.A., Pirogov S.S., Ryabov A.B., Moskalets M.V., Shveikin A.O., Maksimchuk V.Yu., Voronina E.V., Abdulkhakimov N.M., Kanner D.Yu. Personalized organ-preserving approach to the treatment of early esophagogastric junction cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 127–136. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-127-136

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С РАННИМ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.А. Соколов¹, С.С. Пирогов², А.Б. Рябов², М.В. Москалец¹, А.О. Швейкин¹,
В.Ю. Максимчук¹, Е.В. Воронина³, Н.М. Абдулхакимов², Д.Ю. Каннер¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы»

Россия, 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, 27, стр. 1–30

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

³Семейный медицинский центр Никсор

Россия, 141707, г. Долгопрудный, Новый бульвар, 2

Аннотация

Актуальность. Ранний кардиоэзофагеальный рак с инвазией в подслизистый слой (pT1b) традиционно служил показанием к радикальной эзофагэктомии в связи с риском лимфогенного метастазирования. Однако накопленные данные указывают на гетерогенность биологического течения таких опухолей: у пациентов с благоприятным гистологическим профилем (высокая дифференцировка, отсутствие лимфоваскулярной и периневральной инвазии) частота метастазирования может быть сопоставима с послеоперационной летальностью при эзофагэктомии. Персонализированный органосохраняющий подход, включающий эндоскопическую подслизистую диссекцию и интраоперационную ICG-навигацию сторожевых лимфатических узлов, потенциально позволяет избежать инвалидизирующего вмешательства у отобранных больных. Тем не менее безопасность и эффективность такой стратегии при глубокой подслизистой инвазии (sm2, глубина >500 мкм) остаются дискуссионными. **Описание клинического случая.** Пациент, 63 лет, с ранним кардиоэзофагеальным раком cT1aN0M0 (Siewert II) после комплексного обследования (эндоскопия, эндоскопическая ультрасонография, КТ) подвергся комбинированному лечению: первым этапом выполнена лапароскопическая ICG-навигация с удалением двух сторожевых лимфоузлов вдоль малой кривизны желудка (срочное гистологическое исследование – без метастазов), вторым этапом одновременно проведена эндоскопическая подслизистая диссекция. При плановом гистологическом исследовании операционного материала выявлена высокодифференцированная аденокарцинома pT1b sm2 (>500 мкм) без лимфоваскулярной и периневральной инвазии, с отрицательным вертикальным краем, но наличием единичных опухолевых клеток в коагулированном горизонтальном крае. Через 2 мес диагностирована резидуальная опухоль, выполнена повторная эндоскопическая подслизистая диссекция с достижением R0-резекции. Спустя 17 мес после первичной операции выявлен солитарный лимфогенный метастаз вдоль левой желудочной артерии. Проведены лапароскопическая селективная лимфаденэктомия и адъювантная полихимиотерапия по схеме XELOX (8 циклов). Через 4,5 года после повторной эндоскопической подслизистой диссекции и 3 года после лимфаденэктомии признаков рецидива не отмечено. **Заключение.** Представленное клиническое на-

блюдение демонстрирует, что персонализированный органосохраняющий подход может быть реализован у тщательно отобранных пациентов с ранним кардиоэзофагеальным раком высокого риска (pT1b, sm2) при благоприятных гистологических характеристиках (G1–2, L0, V0). Строгий мультимодальный динамический контроль позволяет своевременно выявлять олигометастатическое прогрессирование и выполнять селективную лимфаденэктомию, избегая эзофагэктомии и сохраняя качество жизни. Необходимо дальнейшее накопление данных для уточнения критериев отбора и оптимизации протоколов наблюдения.

Ключевые слова: ранний кардиоэзофагеальный рак, аденокарцинома пищевода-желудочного перехода, эндоскопическая подслизистая диссекция, органосохраняющее лечение, ICG-навигация, лимфаденэктомия.

PERSONALIZED ORGAN-PRESERVING APPROACH TO THE TREATMENT OF EARLY ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCER: A CASE REPORT

S.A. Sokolov¹, S.S. Pirogov², A.B. Ryabov², M.V. Moskalets¹, A.O. Shveikin¹, V.Yu. Maksimchuk¹, E.V. Voronina³, N.M. Abdulkhakimov², D.Yu. Kanner¹

¹Moscow City Oncology Hospital No. 62

21, Istra village, Krasnogorsk district, Moscow region, 143423, Russia

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research

Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

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

³Nixor Family Medical Center

2, Novy Boulevard, Dolgoprudny, 141707, Russia

Abstract

Background. Early esophagogastric junction cancer with submucosal invasion (pT1b) has traditionally been an indication for radical esophagectomy due to the risk of lymphatic metastasis. However, accumulating evidence points to heterogeneity in the biological behavior of these tumors: in patients with a favorable histological profile (low-grade differentiation, absence of lymphovascular and perineural invasion), the rate of metastasis may be comparable to postoperative mortality associated with esophagectomy. A personalized organ-preserving approach including endoscopic submucosal dissection (ESD) and intraoperative indocyanine green (ICG) navigation of sentinel lymph nodes may potentially avoid debilitating surgery in selected patients. Nevertheless, the safety and efficacy of this strategy for deep submucosal invasion (sm2, depth >500 µm) remain controversial.

Case presentation. A 63-year-old patient with early esophagogastric junction cancer (cT1aN0M0, Siewert type II) underwent combined modality treatment including laparoscopic ICG navigation with removal of two sentinel lymph nodes along the lesser curvature of the stomach (frozen-section analysis showed no metastases) and simultaneous endoscopic submucosal dissection (ESD). Final histopathological examination of the resected specimen revealed a well-differentiated adenocarcinoma pT1b sm2 (>500 µm) with no lymphovascular or perineural invasion, a negative vertical margin, but scattered tumor cells in the coagulated horizontal margin. Two months later, residual tumor was diagnosed and repeat ESD achieved R0 resection. Seventeen months after the primary procedure, a solitary lymphogenous metastasis was detected along the left gastric artery. Laparoscopic selective lymphadenectomy and adjuvant polychemotherapy (8 cycles of XELOX) were performed. No signs of recurrence were observed 4.5 years after repeat ESD and 3 years after lymphadenectomy. **Conclusion.** This case report demonstrates that a personalized organ-preserving approach (ESD with ICG-guided sentinel lymph node navigation) can be implemented in carefully selected patients with early high-risk esophagogastric junction cancer (pT1b sm2) and favorable histological characteristics (G1–2, L0, V0). Strict multimodal surveillance enables timely detection of oligometastatic progression and selective lymphadenectomy, thereby avoiding esophagectomy and preserving quality of life. Further data accumulation is needed to refine patient selection criteria and optimize follow-up protocols.

Key words: early esophagogastric junction cancer, esophagogastric junction adenocarcinoma, endoscopic submucosal dissection, organ-preserving treatment, ICG navigation, lymphadenectomy.

Введение

За последние два десятилетия подходы к лечению раннего рака пищевода-желудочного перехода (ПЖП) претерпели значительную эволюцию.

Если ранее стандартом лечения пациентов с ранней аденокарциномой пищевода и кардиоэзофагеальной зоны являлась радикальная эзофагэктомия с расширенной лимфодиссекцией, то в настоящее

время приоритет постепенно смещается в сторону минимально инвазивных и органосохраняющих технологий [1–4]. Данная тенденция обусловлена не только совершенствованием эндоскопических методик, но и стремлением к снижению хирургической агрессии, частоты послеоперационных осложнений и улучшению качества жизни пациентов. По данным современных исследований, частота осложнений после эзофагэктомии достигает 40–60 % даже в специализированных центрах [5, 6].

Развитие технологий внутрипросветных эндоскопических вмешательств, прежде всего эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД), позволило добиться высоких показателей «en bloc»- и R0-резекций при ранних неоплазиях пищевода и ПЖП [7–9]. В настоящее время эндоскопическое лечение признано стандартом терапии при T1a-аденокарциномах [10, 11]. Однако тактика ведения пациентов с опухолями T1b остается предметом дискуссии. Исторически наличие подслизистой инвазии рассматривалось как безусловное показание к эзофагэктомии из-за риска лимфогенного метастазирования [12].

Тем не менее современные исследования демонстрируют, что биологическое поведение T1b аденокарцином ПЖП существенно более гетерогенно, чем предполагалось ранее [13–16]. У ряда тщательно отобранных пациентов риск лимфогенной диссеминации после эндоскопического лечения не превосходит показатели смертности от эзофагэктомии, а строгий протокол динамического наблюдения позволяет выявлять ограниченное прогрессирование на потенциально курабельной стадии [14]. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности персонализированного органосохраняющего подхода у пациента с ранним кардиоэзофагеальным раком (КЭР) высокого риска регионарного метастазирования (T1b инвазия).

Клиническое наблюдение

Пациент, 63 лет, наблюдавшийся у кардиолога в частной клинике, после выявления при плановой эзофагогастродуоденоскопии новообразования ПЖП направлен для дальнейшего обследования в МГОБ № 62. Активных жалоб на момент осмотра не предъявлял. Индекс массы тела составлял 31,2 кг/м². Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия III степени, риск 3, осложненная недостаточностью кровообращения I стадии, функциональный класс I; дислипидемия, мочекаменная болезнь, узловой зоб.

При эндоскопическом исследовании, проведенном в июле 2021 г. в МГОБ № 62, в области ПЖП визуализировано поверхностное образование типа 0-Is + 0-Ila + Is по Парижской классификации, размерами 25×30 мм (рис. 1), с признаками инвазии в пределах слизистой оболочки и начального

отдела подслизистого слоя (m3-sm1) по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) (рис. 2). Также при ЭУС визуализировался единичный неувеличенный (4×4 мм) наддиафрагмальный лимфоузел (рис. 3). Результаты гистологического исследования биопсийного материала: высокодифференцированная аденокарцинома.

По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости определялись единичные лимфатические узлы (ЛУ) вдоль малой кривизны желудка до 8–9 мм, без достоверных признаков метастатического поражения. В МГОБ № 62 установлен предварительный клинический диагноз: кардиоэзофагеальный рак cT1aNxM0, тип II по классификации J.R. Siewert.

С учетом ранней стадии заболевания и данных комплексного обследования на онкологическом консилиуме принято решение выполнить комбинированное органосохраняющее оперативное

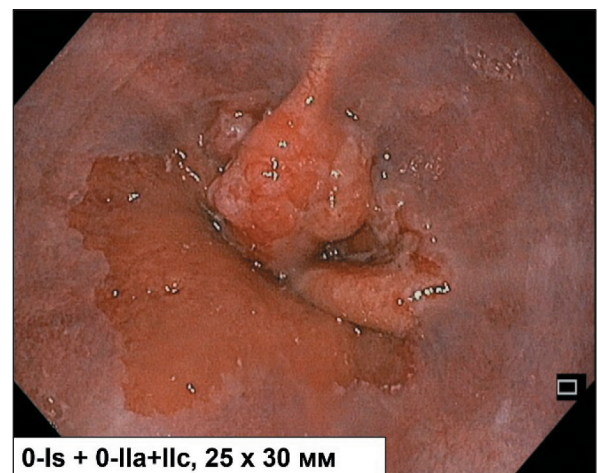


Рис. 1. Эндоскопическое исследование в МГОБ № 62 в июле 2021 г. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Endoscopic examination at Moscow City Oncology Hospital No. 62 in July 2021. Note: created by the authors

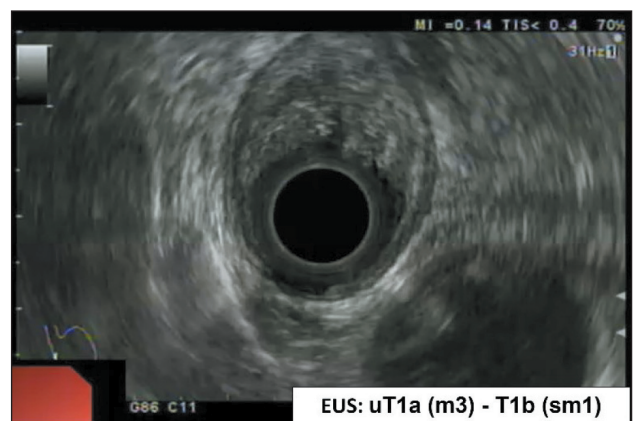


Рис. 2. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в МГОБ № 62 в июле 2021 г.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Endoscopic ultrasound examination at Moscow City Oncology Hospital No. 62 in July 2021.
Note: created by the authors

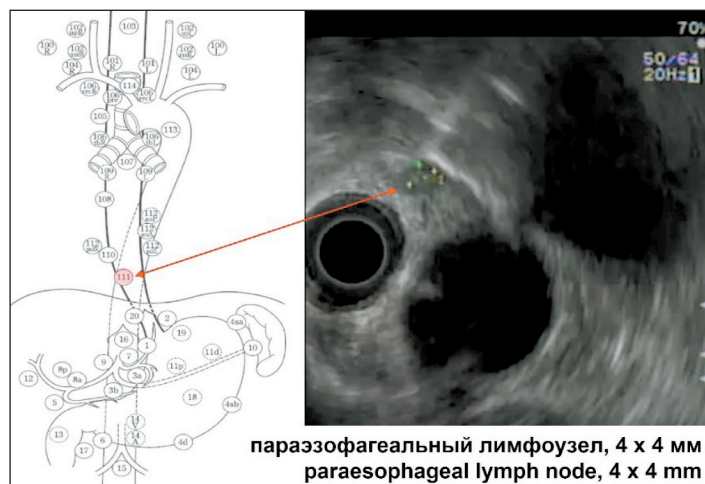


Рис. 3. Единичный неувеличенный наддиафрагмальный лимфоузел (июль 2021 г.).

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Single non-enlarged supra-diaphragmatic lymph node (July 2021). Note: created by the authors

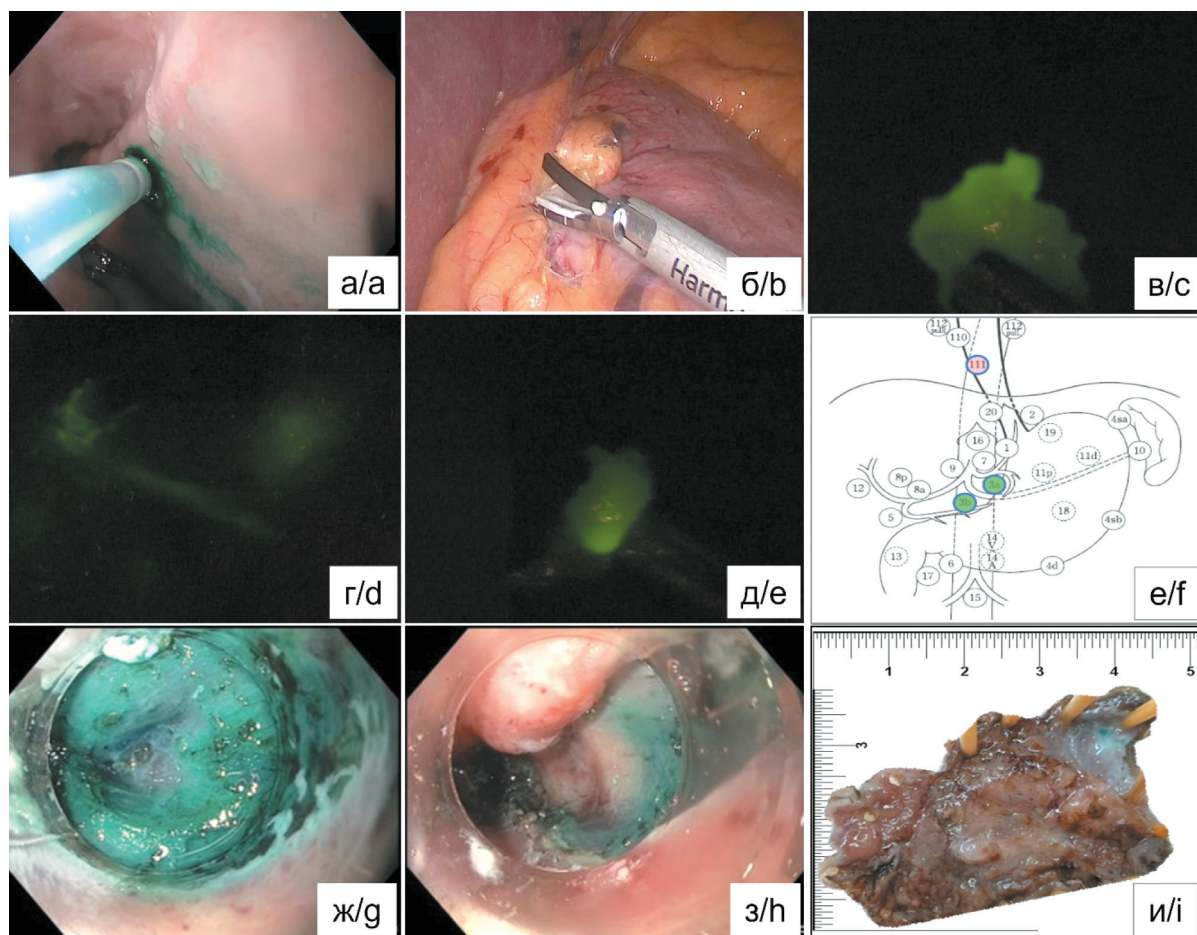


Рис. 4. Этапы комбинированного эндоскопического удаления аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода методом подслизистой диссекции с лапароскопической флуоресцентной навигацией и диссекцией сторожевых лимфатических узлов (05.08.2021 г.): а) интраоперационная эзофагогастроскопия с подслизистым введением раствора ICG по периферии опухоли из четырех точек; б) рассечение малого сальника; в) диссекция первого сторожевого лимфоузла вдоль малой кривизны желудка; г) визуализация путей лимфооттока и второго лимфоузла вдоль малой кривизны желудка; д) диссекция второго сторожевого лимфоузла; е) схема с обозначением удаленных лимфоузлов вдоль малой кривизны желудка; ж) диссекция подслизистого слоя под опухолью; з) окончательный вид послеоперационной раны после эндоскопической подслизистой диссекции; и) удаленный макропрепарат. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. The sequential stages of combined endoscopic submucosal dissection of adenocarcinoma of the esophagogastric junction with laparoscopic fluorescence navigation and sentinel lymph node dissection (05.08.2021): a) intraoperative esophagogastroscopy with submucosal injection of ICG solution at four points around the tumor; b) incision of the lesser omentum; c) dissection of the first sentinel lymph node along the lesser curvature of the stomach; d) visualization of lymphatic drainage pathways and the second lymph node along the lesser curvature of the stomach; e) dissection of the second sentinel lymph node; f) diagram indicating the removed lymph nodes along the lesser curvature of the stomach; g) submucosal dissection under the tumor; h) final appearance of the postoperative wound after endoscopic submucosal dissection; i) resected macroscopic specimen. Note: created by the authors

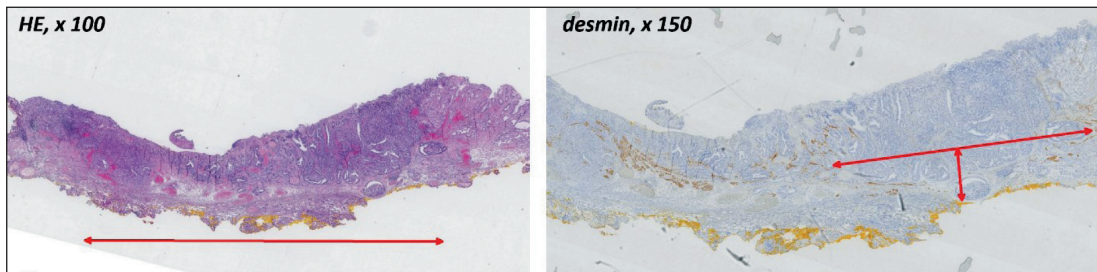


Рис. 5. Микрофото. Тубулярная аденокарцинома пищевода-желудочного перехода grade I, pT1b (sm2) Ly0, V0, Pn0, VM0, HM+ (R1). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Tubular adenocarcinoma of the esophagogastric junction, grade I, pT1b (sm2) Ly0, V0, Pn0, VM0, HM+ (R1).
Note: created by the authors

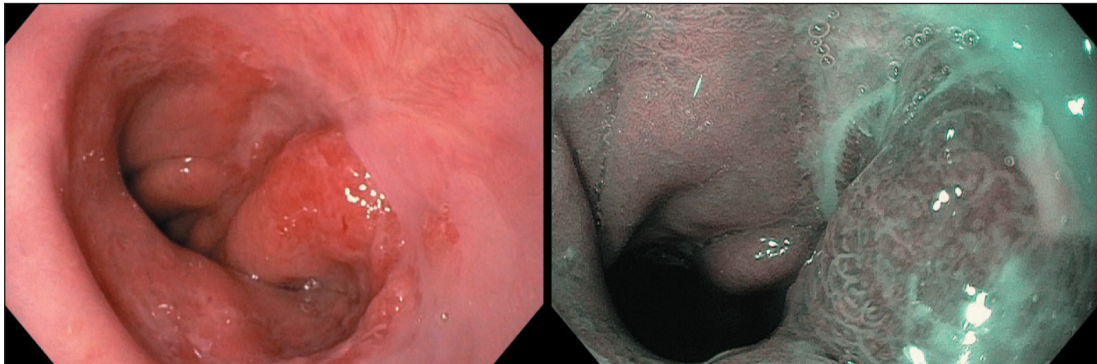


Рис. 6. Эндоскопический осмотр через 2 мес после операции. При осмотре в белом свете и режиме NBI определяется резидуальная опухоль. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Endoscopic examination 2 months after surgery; residual tumor is visualized in white light and NBI mode.
Note: created by the authors

лечение. Операция выполнена 05.08.21 в условиях гибридной операционной под общей анестезией с участием эндоскопической и лапароскопической бригад. Первым этапом выполнена лапароскопическая флуоресцентная навигация сторожевых ЛУ с использованием индоцианина зеленого (Indocyanine Green, ICG). После установки лапароскопических портов и мобилизации желудка по малой кривизне провели интраоперационную эзофагогастроскопию с подслизистым введением раствора ICG по периферии опухоли из 4 точек. Лапароскопическую визуализацию осуществляли в режиме ближнего инфракрасного спектра. Через 10–15 мин визуализировались лимфатические коллекторы и сторожевые ЛУ. Два ЛУ, удаленных вдоль малой кривизны желудка, направлены на срочное гистологическое исследование. Отсутствие опухолевых клеток в регионарных ЛУ позволило перейти к следующему этапу – удалению опухоли ПЖП методом ЭПД. Этапы операции и схема удаленных ЛУ представлены на рис. 4.

При плановом гистологическом исследовании операционного материала выявлена высокодифференцированная (G1) тубулярная аденокарцинома ПЖП с инвазией в подслизистый слой (pT1b, sm2, глубина инвазии > 500 мкм), без признаков лимфоваскулярной и периневральной инвазии (Ly0, V0, Pn0). Вертикальный край резекции был отрицательным (VM0). В коагулированном горизонтальном крае препарата определялись единичные опухолевые

клетки (HM+), что не позволяло полностью исключить наличие резидуальной опухоли (рис. 5). Плановое гистологическое исследование сторожевых ЛУ подтвердило отсутствие метастатического поражения.

Несмотря на наличие глубокой подслизистой инвазии, с учетом отсутствия лимфоваскулярной инвазии, высокой степени дифференцировки опухоли и отсутствия метастатического поражения сторожевых ЛУ принято решение о продолжении органосохраняющей стратегии под строгим динамическим контролем.

Через 2 мес при контрольном эндоскопическом исследовании в зоне послеоперационного рубца нами определена резидуальная опухоль (рис. 6), подтвержденная гистологическим исследованием биопсийного материала. Дополнительно проведена ЭУС с тонкоигольной пункцией параэзофагеально-го ЛУ – данных за опухолевое поражение не получено (рис. 7). На онкологическом консилиуме принято решение провести циркулярную редиссекцию зоны ПЖП вместе с резидуальной опухолью, что было выполнено 02.11.21 (рис. 8). При плановом гистологическом исследовании операционного материала подтверждена тубулярная аденокарцинома G1 с инвазией в мышечную пластинку слизистой оболочки pT1a (tm) Ly0 V0 Pn0, R0.

После завершения лечения пациент находился под интенсивным динамическим наблюдением, включавшим КТ с внутривенным контрастирова-

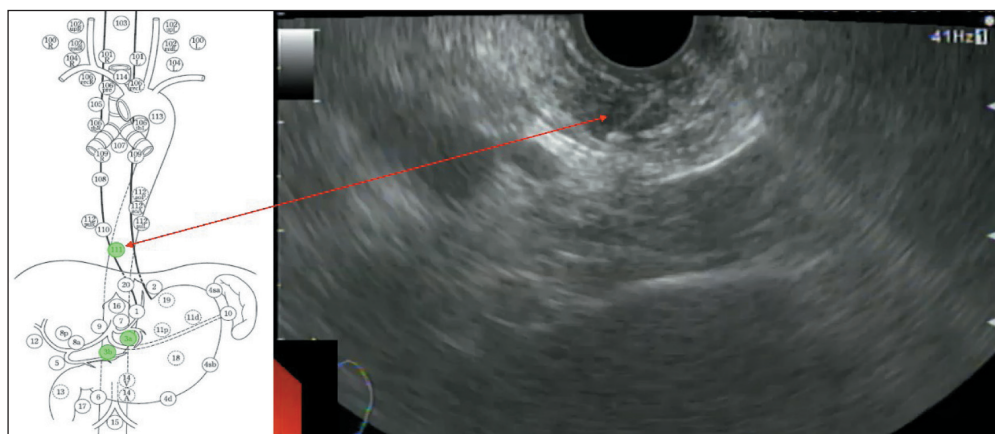


Рис. 7. Пункция наддиафрагмального лимфоузла под ЭУС-контролем через 2 мес после операции. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Puncture of the supra-diaphragmatic lymph node under EUS guidance 2 months after surgery. Note: created by the authors

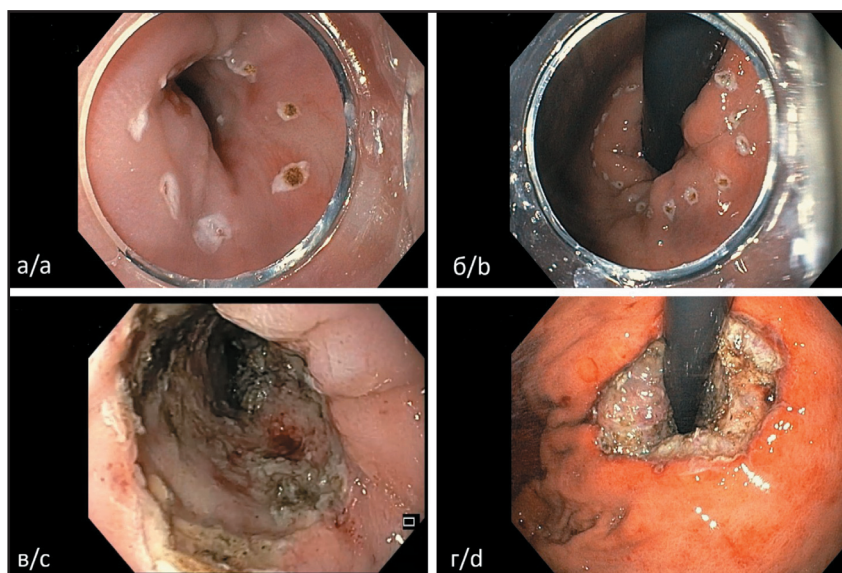


Рис. 8. Редиссекция зоны ПЖП вместе с резидуальной опухолью от 02.11.21: а) маркировка слизистой оболочки со стороны пищевода; б) маркировка слизистой оболочки из инверсии со стороны желудка; в) окончательный вид после операции из прямой проекции; г) окончательный вид после операции из инверсии. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 8. Redissection of the EGJ area together with the residual tumor from 02.11.2021: a) mucosal marking from the esophageal side; b) mucosal marking from the inversion (retroflexed) view from the gastric side; c) final postoperative appearance in direct view; d) final postoperative appearance in inversion (retroflexed) view. Note: created by the authors

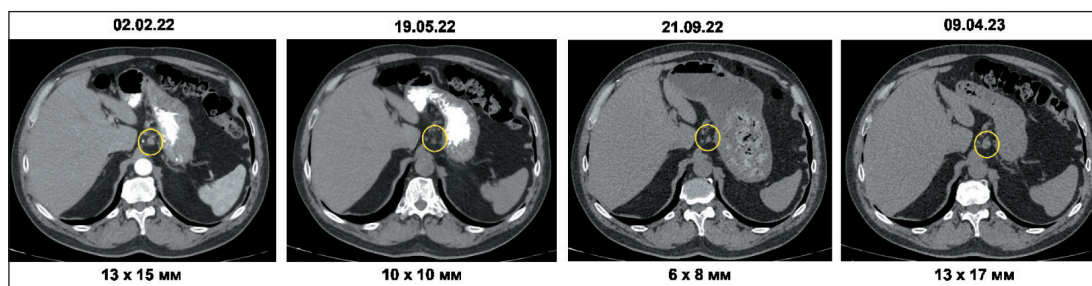


Рис. 9. Компьютерная томография органов брюшной полости. Разнонаправленная динамика размеров лимфатического узла вдоль левой желудочной артерии на протяжении 17 мес после второй операции. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 9. Abdominal CT scan. Multidirectional changes in the size of the lymph node along the left gastric artery over 17 months after the second surgery. Note: created by the authors

нием, эзофагогастродуоденоскопию с биопсией и ЭУС каждые 3 мес. В феврале 2022 г. при КТ был визуализирован единичный ЛУ вдоль левой желудочной артерии с разнонаправленной динамикой размеров на протяжении 17 мес (13×15 ; 10×10 ; 6×8 мм). При контрольном обследовании в апреле

2023 г. по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, выявлен рост описанного ЛУ до 13×17 мм с гиперметаболической активностью (SUV_{max} 4,47), при отсутствии данных за местный рецидив и отдаленное метастазирование (рис. 9). При ЭУС с тонкоигльной

аспирационной биопсией ЛУ вдоль левой желудочной артерии подтвержден метастаз аденокарциномы ПЖП. Таким образом, через 17 мес после первичной ЭПД диагностирован солитарный лимфогенный метастаз.

Учитывая отсутствие местного рецидива по данным контрольного эндоскопического исследования и результатам лучевой диагностики, на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме принято решение о селективной лапароскопической лимфаденэктомии, которая выполнена 26.04.23. Плановое гистологическое исследование подтвердило одиночный характер метастатического поражения. После оперативного вмешательства проведено 8 курсов адъювантной химиотерапии по схеме XELOX. Через 3 года после лимфаденэктомии и через 4,5 года после повторной ЭПД признаков местного рецидива или прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент находится под динамическим контролем.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность персонализированного органосохраняющего подхода у пациента с ранним КЭР типа II по классификации J.R. Siewert с глубокой подслизистой инвазией (pT1b sm2, глубина >500 мкм). Наличие подслизистой инвазии традиционно рассматривается как показание к эзофагэктомии [11, 17], которая, однако, значительно ухудшает качество жизни пациентов [18].

Современные исследования выявили существенную гетерогенность риска лимфогенного метастазирования при T1b-аденокарциномах ПЖП. H. Manner et al. [16] на группе из 66 пациентов с инвазией на глубину sm1 (начальная часть подслизистого слоя), относящихся к низкому риску (высокодифференцированные опухоли G1–2 без лимфоваскулярной инвазии), зафиксировали частоту метастазирования после эндоскопической резекции, равную 1,9 % [16]. В более поздней работе тех же авторов при аналогичной глубине инвазии частота метастазирования составила 2 % в группе низкого риска (G1–2, L0, V0) и 9 % – в группе высокого риска (G3 или L1/V1) [13]. E.A. Nieuwenhuis et al. [15] оценили годичный риск лимфогенной диссеминации в зависимости от гистологического профиля: для подслизистых опухолей с благоприятным прогнозом (T1b, G1–2, L0, V0) он составил 0,7 %; для подслизистых с неблагоприятным прогнозом (T1b, G3 или L1/V1) – 3,0 %; для внутрислизистых карцином с неблагоприятным прогнозом (T1a, G3 или L1/V1) – 6,9 %.

Для количественной оценки индивидуального риска A.W. Gotink et al. [19] разработали прогностическую модель на основе когорты пациентов с T1b-аденокарциномой. Пятилетняя кумулятивная частота метастазирования составила 30,9 %. Независимыми факторами риска явились: глубина подслизистой инвазии (коэффициент 1,08 на каждые 500 мкм, 95 % ДИ 1,02–1,14), наличие лимфоваскулярной инвазии (коэффициент 2,95, 95 % ДИ 1,95–4,45) и увеличение размера опухоли на каждые 10 мм (коэффициент 1,23, 95 % ДИ 1,10–1,37). Модель показала высокую дискриминационную способность (с-статистика 0,81) [19].

В нашем наблюдении аденокарцинома характеризовалась высокой степенью дифференцировки (G1) и отсутствием лимфоваскулярной (L0, V0) и периневральной (Pn0) инвазии. Развитие солитарного лимфогенного метастаза через 17 мес после достижения локального эндоскопического контроля, а также последующий 3-летний безрецидивный период после селективной лимфаденэктомии подтверждают олигометастатический характер прогрессирования и относительно низкий метастатический потенциал опухоли.

Ключевую роль в своевременной диагностике единичного метастаза сыграл мультимодальный динамический контроль, включавший КТ, позитронно-эмиссионную томографию, ЭУС с тонкоигльной аспирационной биопсией. Чувствительность последней при выявлении лимфогенных метастазов рака пищевода превышает 95 % [20, 21]. Использование интраоперационной ICG-навигации для идентификации сторожевых ЛУ позволило ограничиться ЭПД без расширенной лимфаденэктомии. Такой индивидуализированный подход соответствует современной концепции персонализации объема вмешательства [14].

Таким образом, у тщательно отобранных пациентов с ранним КЭР высокого риска (pT1b sm2), но с благоприятными гистологическими характеристиками (G1–2, L0, V0) возможна реализация органосохраняющей стратегии при условии строгого мультимодального наблюдения. Данный подход требует наличия экспертной эндоскопии, современных методов лучевой и функциональной визуализации, а также мультидисциплинарной команды в специализированном центре.

Заключение

Персонализированный органосохраняющий подход с использованием лапароскопической ICG-навигации сторожевых ЛУ и ЭПД может быть эффективен у тщательно отобранных пациентов с ранним КЭР высокого риска (pT1b, sm2). Строгий мультимодальный динамический контроль позволяет своевременно выявлять олигометастатическое прогрессирование и выполнять селективные лимфаденэктомии без необходимости инвалидизирующей эзофагэктомии. Представленное клиническое наблюдение подтверждает перспективность дальнейшего развития персонализированной органосохраняющей онкологии при раннем раке ПЖП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berlth F, Hoelscher A.H. History of Esophagogastric Junction Cancer Treatment and Current Surgical Management in Western Countries. *J Gastric Cancer*. 2019; 19(2): 139–47. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e18.
- Azari F.S., Roses R.E. Management of Early Stage Gastric and Gastroesophageal Junction Malignancies. *Surg Clin North Am*. 2019; 99(3): 439–56. doi: 10.1016/j.suc.2019.02.008.
- Chen H., Yu X., Yang R., Li S., Zhang G., Si X., Zhou X. The Long-Term Outcomes of Surgery Versus Endoscopic Treatment in Patients With Siewert Type II T1M0N0 Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Cancer Control*. 2022; 29: 10732748221143389. doi: 10.1177/10732748221143389.
- Junquera F., Fernández-Ananin S., Balagué C. Therapeutic options for early cancer of the esophagogastric junction. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2019; 97(8): 438–44. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.04.001.
- Schmidt H.M., Gisbertz S.S., Moons J., Rouvelas I., Kauppi J., Brown A., Asti E., Luyser M., Lagarde S.M., Berlth F., Philippon A., Bruns C., Hölscher A., Schneider P.M., Raptis D.A., van Berge Henegouwen M.I., Naftex P., Nilsson M., Räsänen J., Palazzo F., Rosato E., Mercer S., Bonavina L., Nieuwenhuijzen G., Wijnhoven B.P.L., Schröder W., Pattyn P., Grimmering P.P., Gutschow C.A. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg*. 2017; 266(5): 814–21. doi: 10.1097/SLA.0000000000002445.
- van Nieuw Amerongen M.P., de Groot H.J., Veerman G.L., Ziesemer K.A., van Berge Henegouwen M.I., Tuinman P.R. Prediction of Morbidity and Mortality After Esophagectomy: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2024; 31(5): 3459–70. doi: 10.1245/s10434-024-14997-4.
- Pimentel-Nunes P., Libânio D., Bastiaansen B.A.J., Bhandari P., Bisschops R., Bourke M.J., Esposito G., Lemmers A., Maselli R., Mesmann H., Pech O., Pioche M., Vieth M., Weusten B.L.A.M., van Hooft J.E., Deprez P.H., Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. 2022; 54(6): 591–22. doi: 10.1055/a-1811-7025.
- Mejia Perez L.K., Yang D., Draganov P.V., Jawaid S., Chak A., Dumot J., Alaber O., Vargo J.L., Jang S., Mehta N., Fukami N., Chua T., Gabr M., Kudravalli P., Aihara H., Maluf-Filho F., Ngamruengphong S., Pourmousavi Khoshknab M., Bhatt A. Endoscopic submucosal dissection vs. endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia in the West: a retrospective study. *Endoscopy*. 2022; 54(5): 439–46. doi: 10.1055/a-1541-7659.
- Doumbe-Mandengue P., Pellat A., Belle A., Ali E.A., Hallit R., Beuvon F., Terris B., Chaussade S., Coriat R., Barret M. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early esophageal adenocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023; 47(6): 102138. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102138.
- Abe S., Ishihara R., Takahashi H., Ono H., Fujisaki J., Matsui A., Takahashi A., Goda K., Kawada K., Koike T., Takeuchi M., Tsuji Y., Hirasawa D., Oyama T. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc*. 2019; 89(6): 1120–28. doi: 10.1016/j.gie.2018.12.010.
- Weusten B.L.A.M., Bisschops R., Dinis-Ribeiro M., di Pietro M., Pech O., Spaander M.C.W., Baldaque-Silva F., Barret M., Coron E., Fernández-Esparrach G., Fitzgerald R.C., Jansen M., Jovani M., Marques-de-Sa I., Rattan A., Tan W.K., Verheij E.P.D., Zellenrath P.A., Triantafyllou K., Pouw R.E. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2023; 55(12): 1124–46. doi: 10.1055/a-2176-2440.
- Pech O., May A., Manner H., Behrens A., Pohl J., Weferling M., Hartmann U., Manner N., Huijsmans J., Gossner L., Rabenstein T., Vieth M., Stolte M., Ell C. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014; 146(3): 652–60.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.006.
- Manner H., Pech O., Heldmann Y., May A., Pauthner M., Lorenz D., Fisseler-Eckhoff A., Stolte M., Vieth M., Ell C. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc*. 2015; 29(7): 1888–96. doi: 10.1007/s00464-014-3881-3.
- Bos V., Chan M.W., Pouw R.E. Towards personalized management of early esophageal adenocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024; 40(4): 299–304. doi: 10.1097/MOG.0000000000001030.
- Nieuwenhuis E.A., van Munster S.N., Meijer S.L., Brosens L.A.A., Jansen M., Weusten B.L.A.M., Alvarez Herrero L., Alkhalaf A., Schenk E., Schoon E.J., Curvers W.L., Koch A.D., van de Ven S.E.M., Verheij E.P.D., Nagengast W.B., Westerhof J., Houben M.H.M.G., Tang T., Bergman J.J.G.H.M., Pouw R.E.; Dutch Barrett Expert Centers. Analysis of metastases rates during follow-up after endoscopic resection of early “high-risk” esophageal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2022; 96(2): 237–47.e3. doi: 10.1016/j.gie.2022.03.005.
- Manner H., Pech O., Heldmann Y., May A., Pohl J., Behrens A., Gossner L., Stolte M., Vieth M., Ell C. Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(6): 630–35. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.040.
- ASGE standards of practice committee; Forbes N., Elhanafi S.E., Al-Haddad M.A., Thosani N.C., Draganov P.V., Othman M.O., Ceppa E.P., Kaul V., Feely M.M., Sahin I., Buxbaum J.L., Calderwood A.H., Chalhoub J.M., Coelho-Prabhu N., Desai M., Fujii-Lau L.L., Kohli D.R., Kwon R.S., Machicado J.D., Marya N.B., Pawa S., Ruan W., Sheth S.G., Storm A.C., Thiruvengadam N.R., Qumsey B.J.; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2023; 98(3): 271–84. doi: 10.1016/j.gie.2023.03.015.
- Reddy C.A., Tavakkoli A., Chen V.L., Korsnes S., Bedi A.O., Carroll P.W., Chang A.C., Lagisetty K.H., Kwon R.S., Elmunzer B.J., Orringer M.B., Piraka C., Prabhu A., Reddy R.M., Wamsteker E., Rubenstein J.H. Long-Term Quality of Life Following Endoscopic Therapy Compared to Esophagectomy for Neoplastic Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(5): 1580–87. doi: 10.1007/s10620-020-06377-1.
- Gotink A.W., van de Ven S.E.M., Ten Kate F.J.C., Nieboer D., Suzuki L., Weusten B.L.A.M., Brosens L.A.A., van Hillegersberg R., Alvarez Herrero L., Seldenrijk C.A., Alkhalaf A., Moll F.C.P., Schoon E.J., van Lijschoten I., Tang T.J., van der Valk H., Nagengast W.B., Kats-Ugurlu G., Plukker J.T.M., Houben M.H.M.G., van der Laan J.S., Pouw R.E., Bergman J.J.G.H.M., Meijer S.L., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., de Jonge P.J.F., Doukas M., Bruno M.J., Biermann K., Koch A.D. Individual risk calculator to predict lymph node metastases in patients with submucosal (T1b) esophageal adenocarcinoma: a multicenter cohort study. *Endoscopy*. 2022; 54(2): 109–17. doi: 10.1055/a-1399-4989.
- Klamm A.L., Neyeloff J.L., Santos L.M., Mazzini G.D.S., Campos V.J., Gurski R.R. Echoendoscopy in Preoperative Evaluation of Esophageal Adenocarcinoma and Gastroesophageal Junction: Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2021; 47(7): 1657–69. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.013.
- Aslanian H.R., Muniraj T., Nagar A., Parsons D. Endoscopic Ultrasound in Cancer Staging. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2024; 34(1): 37–49. doi: 10.1016/j.giec.2023.09.009.

Поступила/Received 29.05.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 15.06.2026

Принята к публикации/Accepted 22.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколов Сергей Александрович, эндоскопист, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2314-5992. ORCID: 0000-0003-3425-1169.

Пирогов Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7812-5502. ORCID: 0000-0002-8101-2155.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9810-5315. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. Author ID (Scopus): 56879929500. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Москалец Михаил Владиславович, патологоанатом, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия).

Швейкин Александр Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий 5 хирургическим отделением общей онкологии, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5119-6561. ORCID: 0000-0001-8295-2715.

Максимчук Владимир Юрьевич, хирург 5 хирургического отделения общей онкологии, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия).

Воронина Екатерина Викторовна, кардиолог, главный врач, Семейный медицинский центр Никсор (г. Долгопрудный, Россия).

Абдулхакимов Нуриддин Мураджанович, кандидат медицинских наук, онколог отделения торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1736-1915. ORCID: 0000-0002-8324-2376.

Каннер Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57193001302. ORCID: 0000-0002-9243-6068.

ВКЛАД АВТОРОВ

Соколов Сергей Александрович: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание статьи, внесение ценного интеллектуального содержания.

Пирогов Сергей Сергеевич: анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Рябов Андрей Борисович: анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Москалец Михаил Владиславович: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.

Швейкин Александр Олегович: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.

Максимчук Владимир Юрьевич: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.

Воронина Екатерина Викторовна: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.

Абдулхакимов Нуриддин Мураджанович: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.

Каннер Дмитрий Юрьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 11.06.26).

ABOUT THE AUTHORS

Sergey A. Sokolov, MD, Endoscopist, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3425-1169.

Sergey S. Pirogov, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8101-2155.

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Professor, Deputy Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncosurgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): E-8515-2018. Author ID (Scopus): 56879929500. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Mikhail V. Moskalets, MD, Pathologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia).

Alexandr O. Shveikin, MD, PhD, Head of the 5th Surgical Department of General Oncology, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8295-2715.

Vladimir Yu. Maksimchuk, MD, Surgeon, 5th Surgical Department of General Oncology, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia).

Ekaterina V. Voronina, MD, Cardiologist, Chief Physician, Nixor Family Medical Center (Dolgoprudny, Moscow Region, Russia).

Nuriddin M. Abdulkhakimov, MD, PhD, Oncologist, Thoracoabdominal Oncology Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8324-2376.

Dmitry Yu. Kanner, MD, PhD, Chief Physician, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193001302. ORCID: 0000-0002-9243-6068.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey A. Sokolov: data collection, selection and analysis of literature sources, writing of the manuscript, contribution of valuable intellectual content.

Sergey S. Pirogov: analysis of the scientific work and its structuring, contribution of valuable intellectual content, approval of the version of the manuscript to be published.

Andrey B. Ryabov: analysis of the scientific work and its structuring, contribution of valuable intellectual content, approval of the version of the manuscript to be published.

Mikhail V. Moskalets: work with graphic material, contribution of valuable intellectual content.

Alexandr O. Shveikin: work with graphic material, contribution of valuable intellectual content.

Vladimir Yu. Maksimchuk: work with graphic material, contribution of valuable intellectual content.

Ekaterina V. Voronina: work with graphic material, contribution of valuable intellectual content.

Nuriddin M. Abdulkhakimov: work with graphic material, contribution of valuable intellectual content.

Dmitry Yu. Kanner: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 11/06/2026).

Для цитирования: Зинченко Е.И., Фатеева Д.Л., Петров А.С., Соловьева К.А., Тимкина Н.В. Местный рецидив АКТГ-продуцирующей карциноидной опухоли легкого: случай успешного повторного оперативного вмешательства из видеоторакоскопического доступа. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 137–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-137-144

For citation: Zinchenko E.I., Fateeva D.L., Petrov A.S., Solovyova K.A., Timkina N.V. Local recurrence of an ACTH-producing lung carcinoid: a case of successful reoperation via video-assisted thoracoscopic approach. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 137–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-137-144

МЕСТНЫЙ РЕЦИДИВ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ КАРЦИНОИДНОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО: СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПОВТОРНОГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ИЗ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА

Е.И. Зинченко^{1,2}, Д.Л. Фатеева¹, А.С. Петров^{1,2}, К.А. Соловьева³,
Н.В. Тимкина⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России» Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4

³Многопрофильный медицинский и диагностический центр Lahta Clinic Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, Ковенский пер., 5

⁴Многопрофильная клиника АБИА Россия, 197371, г. Санкт-Петербург, пр-т Королева, 48/7

Аннотация

Введение. По международной морфологической классификации онкологических болезней карциноиды легких относят к злокачественным эпителиальным новообразованиям, однако встречаются карциноидные опухоли редко: менее 6 случаев на 100 тыс. населения в год. Типичный карциноид часто манифестирует в виде небольшого (менее 3 см) медленно растущего периферического образования в легком и крайне редко метастазирует (менее чем в 1 % случаев). Однако даже при небольшом размере опухоли около 3 % карциноидов являются гормон-продуцирующими новообразованиями и могут проявляться паранеопластическими синдромами. Основной метод лечения карциноидных опухолей – хирургический, однако объем резекции легкого, особенно при периферических карциноидах IA стадии, является предметом активных дискуссий в современной литературе. **Цель исследования** – представить случай успешного повторного оперативного вмешательства в объеме верхней лобэктомии справа из миниинвазивного доступа по поводу местного рецидива АКТГ-продуцирующей карциноидной опухоли легкого с гладким послеоперационным периодом и полным регрессом клинических проявлений. **Описание клинического случая.** У пациента С., 32 лет, с верифицированным типичным карциноидом pT1a cN0M0, с выраженными клиническими проявлениями повышенной продукции АКТГ после выполнения атипичной резекции верхней доли правого легкого через 15 мес отмечено возвращение симптомов, а также выявлен местный рецидив опухоли в виде поражения внутрилегочных лимфатических узлов. Данная ситуация потребовала повторного радикального хирургического вмешательства в объеме видеоторакоскопической расширенной верхней лобэктомии справа, выполненной через 2 года после первой операции. Послеоперационный период протекал гладко. При контрольном обследовании через 3 мес отмечена полная регрессия симптомов, связанных с повышенной продукцией АКТГ. **Заключение.** Несмотря на малую распространенность карциноидов и их низкий потенциал злокачественности, при выполнении хирургических вмешательств следует придерживаться тех же онкологических принципов, как и при других формах рака легкого, особенно если опухоль обладает гормональной активностью.

Кроме того, клинические проявления гормон-продуцирующей опухоли могут позволить на раннем этапе выявить местный рецидив или прогрессирование заболевания. При выборе объема операции у пациентов с карциноидными опухолями следует учитывать не только размер и локализацию опухоли, но и гормональную активность, при наличии которой целесообразно выбирать радикальную анатомическую резекцию легкого с лимфатической диссекцией для адекватного стадирования и улучшения отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: редкие опухоли легкого, типичный карциноид легкого, паранеопластический синдром, видеоторакоскопия, атипичная резекция легкого, лобэктомия, АКТГ-продуцирующая опухоль.

LOCAL RECURRENCE OF AN ACTH-PRODUCING LUNG CARCINOID: A CASE OF SUCCESSFUL REOPERATION VIA VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC APPROACH

E.I. Zinchenko^{1,2}, D.L. Fateeva¹, A.S. Petrov^{1,2}, K.A. Solovyova³, N.V. Timkina⁴

¹Saint Petersburg State University, Government of the Russian Federation
7-9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

²Sokolov North-West District Research and Clinical Center
4, Culture Ave., Saint Petersburg, 194291, Russia

³Medical and Diagnostic Center – Lahta Clinic
5, Kovenskiy lane, Saint Petersburg, 191014, Russia

⁴ABIA Clinic
48/7, Korolev Ave., Saint Petersburg, 197371, Russia

Abstract

Background. According to the International Morphological Classification of Diseases for Oncology, lung carcinoids are classified as malignant epithelial neoplasms. However, carcinoid tumors are rare: less than 6 cases per 100,000 people annually. A typical carcinoid often manifests as a small (less than 3 cm), slowly growing peripheral lung tumor that rarely metastasizes (less than 1 % of cases). However, even with small tumor sizes, approximately 3 % of carcinoids are hormone-producing and can present with paraneoplastic syndromes. The primary treatment for carcinoid tumors is surgery; however, the volume of lung resection, particularly for stage IA peripheral carcinoids, is a subject of intense debate in the current literature. **The objective of this study** was to present a case of successful reoperation involving a right upper lobectomy using a minimally invasive approach for local recurrence of an ACTH-producing lung carcinoid. The postoperative period was uneventful and clinical manifestations resolved completely. **Case description.** Patient S., 32, with a confirmed typical carcinoid pT1a cN0M0 with pronounced clinical manifestations of increased ACTH production, experienced a recurrence of symptoms 15 months after an atypical resection of the right upper lobe, along with local tumor recurrence in the form of intrapulmonary lymph node involvement. This situation necessitated a repeat radical surgery involving a thoracoscopic extended right upper lobectomy 2 years after the initial surgery. The postoperative period was uneventful. A follow-up examination after 3 months revealed complete regression of symptoms associated with increased ACTH production. **Conclusion.** Despite the low prevalence of carcinoid tumors and their low malignancy potential, surgical interventions should adhere to the same oncological principles as for other forms of lung cancer, especially if the tumor is hormonally active. Furthermore, the clinical manifestations of a hormone-producing tumor can allow for early detection of local recurrence or disease progression. When choosing the extent of surgery in patients with carcinoid tumors, it is important to consider not only the tumor size and location but also its hormonal activity. In these cases, radical anatomical lung resection with lymph node dissection is advisable for adequate staging and improved long-term treatment outcomes.

Key words: rare lung tumors, typical lung carcinoid, paraneoplastic syndrome, videothoracoscopy, atypical lung resection, lobectomy, ACTH-producing tumor.

Введение

Типичный карциноид легкого относится к однородной группе редких опухолей, частота которых составляет менее 6 на 100 тыс. случаев в год [1]. Согласно международной морфологической классификации онкологических болезней (2015), карциноидные опухоли являются злокаче-

ными новообразованиями. По гистологическому типу карциноиды относят к редким эпителиальным нейроэндокринным новообразованиям [2]. Таким образом, типичный карциноид является разновидностью немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и классифицируется по системе TNM. При этом для типичного карциноида метастазирование

не характерно, оно наблюдается менее чем в 1 % случаев [2].

Около 3 % карциноидных опухолей являются гормонально активными, что клинически проявляется паранеопластическими синдромами. Аденокортикотропный гормон (АКТГ)-эктопированный синдром – одно из наиболее тяжело протекающих проявлений гормонально активных нейроэндокринных опухолей, приводящих к множеству осложнений, трудно поддающихся консервативному лечению. Данное состояние характеризуется гиперпродукцией опухолью АКТГ и наиболее часто проявляется синдромом Иценко–Кушинга. При этом поиск источника гиперпродукции АКТГ наиболее часто затягивается вследствие редкости данной патологии, несоответствия клинической картины, лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований [3].

Нами представлено описание редкого клинического случая рецидива АКТГ-продуцирующего типичного карциноида верхней доли правого легкого после первичного нерадикального хирургического лечения, сопровождающегося повышением лабораторных маркеров, ухудшением клинической картины, разрешившихся после повторного радикального оперативного вмешательства из минимально инвазивного доступа.

Описание клинического случая

Мужчина, 32 лет, в сентябре 2022 г. обратился с жалобами на снижение массы тела, прогрессирующую мышечную слабость с потерей мышечной массы преимущественно в области бедер и плеч, эпизоды повышения артериального давления и увеличения уровня глюкозы крови, а также с неспецифическими симптомами в виде тревоги, ощущения «внутренней дрожи», избыточной потливости. Указанные жалобы беспокоили около 3 мес. В июне 2022 г. при первичном обращении к эндокринологу по результатам перорального глюкозотолерантного теста выявлена гипергликемия, которая расценена как проявление впервые выявленного сахарного диабета II типа. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне назначенной сахароснижающей терапии пациент обратился за вторым мнением для пересмотра диагноза. При объективном осмотре обращали на себя внимание выраженная мышечная слабость, значимая потеря объема бедренных мышц у пациента с исходно высоким уровнем физической активности, акнеформные высыпания на груди и спине, одутловатость лица. Совокупность симптомов в сочетании с данными анамнеза о выявленных нарушениях обмена углеводов позволили предположить синдром Иценко–Кушинга. Гиперсекреция кортизола подтверждена по результатам последующего обследования: кортизол слюны в 23:00 составил 208 нмоль/л (референсный интервал <7,56 нмоль/л).

В связи с развитием брадикардии до 40 ударов в 1 мин и прогрессирующим ухудшением состояния пациент экстренно госпитализирован. При лабораторном исследовании получены следующие данные: кортизол крови утром в 08:00 – 1958 нмоль/л, кортизол суточной мочи – до 5146 мкг/сутки (референсный интервал 58–403 мкг/сутки); АКТГ – 221 пг/мл (референсный интервал до 60 пг/мл), что позволило подтвердить синдром Иценко–Кушинга, АКТГ-зависимый. Также выявлены осложнения в виде стероидной миопатии, вторичного стероидного сахарного диабета, стероидной коагулопатии с развитием дистального тромбоза малоберцовой вены справа, вторичным остеопорозом, вторичным акнеформным дерматозом. На момент дообследования проводилась терапия ингибиторами стероидогенеза (кетоканазол).

Наибольшие трудности вызвала топическая диагностика, необходимая для установления источника гиперсекреции АКТГ. При МРТ хиазмально-селлярной области от сентября 2022 г. объемных новообразований не выявлено. При КТ надпочечников от октября 2022 г. данных в пользу новообразований или гиперплазии надпочечников также не выявлено. По данным КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (рис. 1) впервые выявлены признаки очагового новообразования в S3 правого легкого, размерами 7×6 мм, без признаков лимфаденопатии средостения. По данным ПЭТ/КТ всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE и ⁶⁸Ga-DOTA-NOC (рис. 2) данное новообразование, как и регионарные лимфатические узлы, радиофармпрепарат (РФП) не накапливали. В связи с отсутствием накопления РФП образованием по данным ПЭТ/КТ принято решение о выполнении селективного забора крови из нижних каменных синусов, что позволило однозначно исключить гипофизарный генез гиперпродукции АКТГ. Таким об-



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки. Периферическое очаговое новообразование верхней доли правого легкого. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Computed tomography. Scan of a peripheral neoplasm in the upper lobe of the right lung. Note: created by the authors

разом, наиболее вероятным очагом эктопической секреции АКТГ было признано новообразование S3 правого легкого.

В ноябре 2022 г. пациенту выполнена видеоторакоскопическая (ВТС) атипичная резекция S3 правого легкого в другом медицинском учреждении, в рамках предоперационной подготовки пациент получал терапию октреотидом. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала верифицирован типичный карциноид, диаметром до 6 мм, pT1a cN0M0, IA стадия, G1, R0, с гиперэкспрессией АКТГ и низкой пролиферативной активностью (Ki67/MIBI 1–2 %), гиперэкспрессией рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2), в краях резекции опухолевого роста не выявлено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным лабораторного обследования через 1 мес после операции лабораторных признаков гиперкортицизма не выявлено: кортизол крови утром вне пробы с 1 мг дексаметазона 151 нмоль/л (референсный интервал 166–507 нмоль/л), АКТГ – 22,3 пг/мл (референсный интервал до 46 пг/мл), кортизол слюны <1,5 нмоль/л (референсный ин-

тервал <7,56 нмоль/л), выделение кортизола с суточной мочой – 151,29 мкг/сут (референсный интервал – 58–403 мкг/сут. Полученные лабораторные данные были трактованы как критерии ремиссии заболевания после операции [4].

В течение последующих 2 лет пациент наблюдался у эндокринолога и онколога, ему регулярно выполнялись плановые обследования, по данным которых не было признаков рецидива или прогрессирования заболевания как по лабораторным показателям (оценка кортизола слюны, суточной мочи), так и по результатам визуализирующих методов (КТ).

Спустя 2 года, в февраля 2024 г., у пациента вновь появились неспецифические клинические симптомы, аналогичные тем, что наблюдались до операции: внутренняя дрожь, слабость, нарастание тревоги, а также новые симптомы в виде болей в животе и послабления стула, приливы жара, впоследствии расцененные в рамках карциноидного синдрома. В марте 2024 г. выявлены лабораторные признаки рецидива синдрома Иценко–Кушинга: кортизол слюны – 11,77 нмоль/л (референсный интервал <7,56 нмоль/л), в пробе с

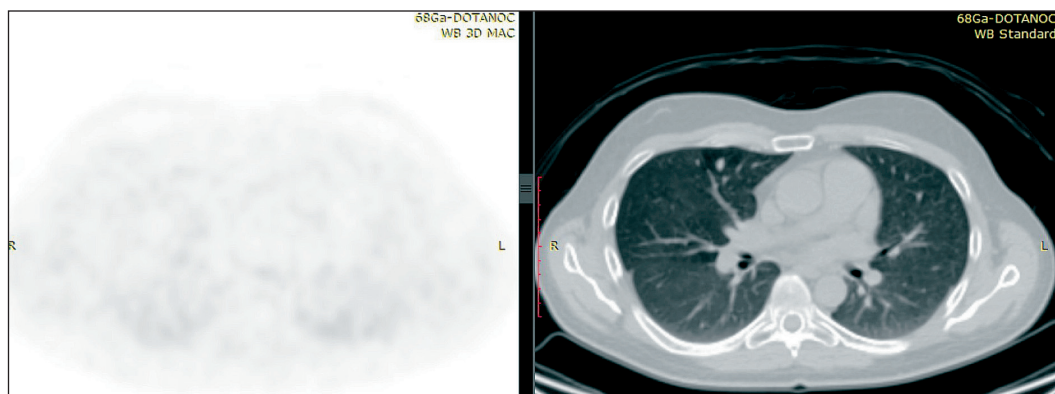


Рис. 2. Отсутствие накопления радиофармпрепарата патологическим очаговым новообразованием верхней доли правого легкого при ПЭТ/КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA-NOC. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. No radiopharmaceutical uptake by a neoplasm in the upper lobe of the right lung on positron emission tomography combined with computed tomography of the whole body with ^{68}Ga -DOTA-NOC. Note: created by the authors

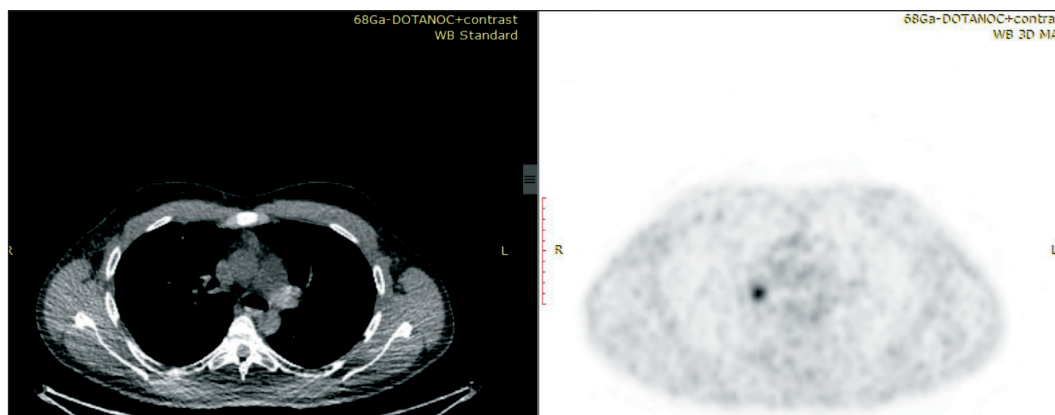


Рис. 3. Лимфатический узел в корне правого легкого с патологическим накоплением радиофармпрепарата при ПЭТ/КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA-NOC. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Lymph node in the root of the right lung with pathological accumulation of radiopharmaceuticals on positron emission tomography combined with computed tomography of the whole body with ^{68}Ga -DOTA-NOC. Note: created by the authors

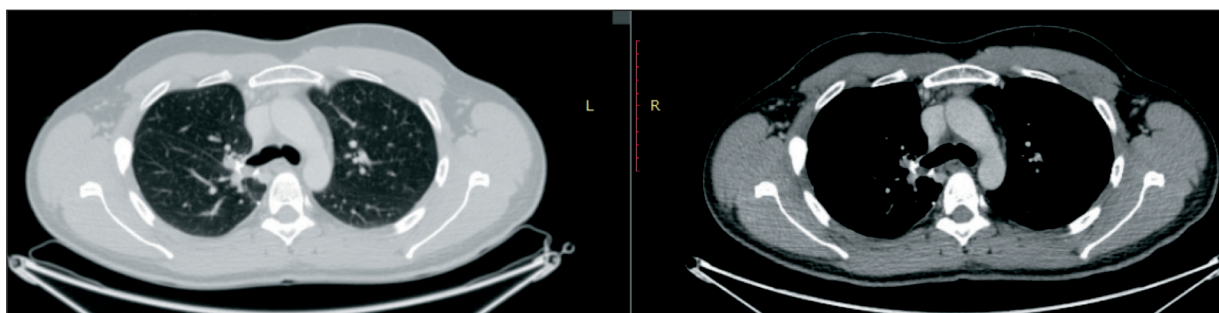


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки через 3 мес после радикальной операции.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Computed tomography scan 3 month after radical surgery. Note: created by the authors

1 мг дексаметазона – кортизол крови 195 нмоль/л (отсутствие адекватного подавления секреции). С учетом отсутствия убедительных КТ-данных в пользу рецидива для поиска очага гиперсекреции АКТГ пациент направлен на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC и с ^{68}Ga -DOTA-TATE, при которой выявлен патологически измененный лимфатический узел в корне верхней доли правого легкого (группа 10-11R), размером 10×15 мм, накапливающий РФП с SUV_{max} 3,98 (рис. 3).

В нашем учреждении был проведен онкологический консилиум: у пациента с карциноидной опухолью легкого выявлены признаки локорегионарного рецидива, показано оперативное вмешательство в объеме ВТС верхней лобэктомии справа с лимфатической диссекцией. Операция выполнялась в сентябре 2024 г. под комбинированной общей анестезией в условиях однологочной вентиляции. По передне-боковой поверхности верхней доли правого легкого, субплеврально определялось уплотнение легочной паренхимы, диаметром около 6 см – зона предыдущей аппаратной резекции. Лимфатические узлы корня правого легкого были увеличены до 12 мм, белесоватого цвета, распространялись по ходу правого верхнедолевого бронха, другие группы внутригрудных лимфатических узлов выглядели неизмененными. Из двухпортовой ВТС доступа справа удалена верхняя доля правого легкого с лимфатическими узлами 2R, 3, 4R, 7, 10R и 11R групп. Операция завершена установкой одного дренажа в правую плевральную полость. Продолжительность операции – 210 мин, кровопотеря – до 15 мл.

В течение суток пациент наблюдался в палате отделения реанимации и интенсивной терапии, затем был переведен в палату профильного отделения. Плевральный дренаж удален на 2-й день после операции. Ранний послеоперационный период – без осложнений, клиники надпочечниковой недостаточности не наблюдалось.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала: в верхней доле правого легкого, по линиям резекции сосудов, бронха и паренхимы признаков опухолевого поражения не выявлено; в одном

перибронхиальном лимфатическом узле верхней доли правого легкого и в одном лимфатическом узле корня правого легкого выявлены метастазы типичного карциноида, индекс пролиферативной активности Ki67 в 3–5 %.

На 4-е сут после операции пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение под наблюдение эндокринолога, торакального хирурга и онколога по месту жительства, с диагнозом: типичный карциноид верхней доли правого легкого, АКТГ-продуцирующий, pT1a cN0M0, IA стадия, ВТС атипичная резекция S3 правого легкого в 2022 г., локорегионарный рецидив – метастазы в перибронхиальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корня правого легкого, ВТС двухпортовая расширенная верхняя лобэктомия справа в 2024 г.

По данным контрольных исследований через 3 мес после операции клинических, лабораторных и рентгенологических признаков рецидива заболевания не выявлено (рис. 4). По данным лабораторного контроля: кортизол в пробе с 1 мг дексаметазона – 26,2, (адекватное подавление секреции), кортизол слюны <1,5 (в пределах референсных значений), АКТГ – 54,9 нг/мл (в пределах референсных значений), кортизол слюны <1,5, кортизол в пробе с 1 мг 19,1 нмоль/л (адекватное подавление секреции).

Обсуждение

Согласно данным литературы, радикальным методом лечения гормон-продуцирующего типичного карциноида, как и других злокачественных опухолей легкого в ранней стадии, является хирургическое лечение [5]. При этом операция направлена как на радикальное лечение онкологического заболевания, так и на купирование клинических проявлений паранеопластических синдромов, в том числе синдрома Кушинга, вызванного гиперпродукцией эктопического АКТГ. Результаты хирургического лечения сходны у большинства авторов – удаление патологического новообразования купирует клинические симптомы и вызывает стойкую ремиссию [6–8]. В нашем клиническом наблюдении оба вмешательства также приводили

к купированию паранеопластических проявлений и нормализации лабораторных показателей.

Вместе с тем, некоторыми авторами описываются случаи возобновления дооперационных клинических проявлений заболевания. Данный феномен связывают либо с наличием другого новообразования, вырабатывающего АКТГ, либо с прогрессированием или местным рецидивом типичного карциноида [9, 10]. В ряде исследований отмечается, что при гормонально-активных карциноидах чаще наблюдалось местное или отдаленное распространение опухоли [10]. В описанном нами случае пациент также столкнулся с возобновлением дооперационных жалоб, а также симптомов, которые могут быть трактованы в рамках карциноидного синдрома и повышением уровня кортизола в слюне и крови при лабораторном контроле на фоне местного рецидива оперированной ранее карциноидной опухоли [11]. Неспецифический характер жалоб должен приниматься во внимание при наблюдении пациентов с нейроэндокринными опухолями, и, возможно, такие пациенты могут требовать более частого лабораторного контроля при возобновлении симптоматики [10].

В последние годы торакальные хирурги всего мира активно обсуждают объем резекции легкого при периферическом НМРЛ T1a-bN0M0 (IA стадии), пересматривая принятые ранее стандарты. Так, после публикации результатов большого многоцентрового рандомизированного исследования японских авторов в практических рекомендациях ведущих международных сообществ появилась опция сублобарных резекций (сегментэктомия, атипичная резекция) в качестве радикальных вмешательств при IA стадии НМРЛ [12, 13]. Авторы, утверждающие в своих исследованиях, что атипичная резекция может являться стандартом хирургического лечения при типичном карциноиде, опираются на соответствующие клинические данные: прогрессирование или местный рецидив данной опухоли легкого встречаются крайне редко, а сохранение максимально возможного функционирующего объема легочной паренхимы может являться важным фактором для конкретного пациента [12, 13]. При этом атипичная резекция легкого, как правило, купирует клинические симптомы и вызывает стойкую ремиссию паранеопластических проявлений [9, 10]. Однако во всех рассмотренных выше исследованиях встречалось хотя бы по одному пациенту, у которых после операции наблюдался локорегионарный рецидив типичного карциноида, сопровождающийся возобновлением

дооперационных клинических проявлений, что требовало повторного лечения.

По данным других исследователей, анатомическая резекция легкого с лимфатической диссекцией является стандартом радикального лечения карциноидных опухолей [14, 15], в том числе и потому, что лобэктомия обеспечивает удаление соответствующих регионарных внутрилегочных лимфоузлов (уровень N1), которые при карциноидных опухолях реже, чем при других вариантах НМРЛ, но все-таки иногда содержат опухолевые клетки, которые могут стать причиной местного рецидива заболевания. С точки зрения уменьшения объема удаляемой легочной ткани – для опухолей IA стадии возможно выполнение сегментэктомии [16, 17].

Заключение

Существующие в современной литературе противоречия относительно объема хирургического вмешательства при I стадии карциноидной опухоли подчеркивают актуальность данного вопроса. В приведенном нами клиническом случае первичная операция по поводу АКТГ-продуцирующего карциноида T1aN0M0 была выполнена в объеме сублобарной (атипичной) резекции, что позволило на какое-то время купировать клинические и лабораторные проявления болезни. Рецидив заболевания, сопровождавшийся поражением лимфатических узлов уровня N1, потребовал повторного хирургического вмешательства в объеме верхней лобэктомии справа с систематической медиастиальной лимфатической диссекцией. Выполнение операции из ВТС доступа позволило снизить риск послеоперационных осложнений и выписать пациента на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии в оптимальные сроки.

Опираясь на данные литературы и на описанное выше клиническое наблюдение, можно предположить, что стандартных современных критериев выбора объема резекции легкого при периферическом НМРЛ IA стадии может быть недостаточно, когда речь идет о карциноидных опухолях. Возможно, у пациентов с типичным карциноидом важными дополнительными факторами являются паранеопластические синдромы и гормональная активность образования, наличие которых может свидетельствовать о высоком риске местного рецидива при выполнении атипичных резекций, поэтому таким пациентам следует выполнять анатомические резекции легкого (лобэктомии/сегментэктомии) с лимфатической диссекцией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., Yatabe Y., Austin J.H.M., Beasley M.B., Chirieac L.R., Dacic S., Duhig E., Flieder D.B., Geisinger K., Hirsch F.R., Ishikawa Y., Kerr K.M., Noguchi M., Pelosi G., Powell C.A., Tsao M.S., Wistuba I.; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9): 1243–60. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.

2. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso P., Garcia-Yuste M., Lim E., Oberg K., Pelosi G., Perren A., Rossi R.E., Travis W.D.; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1604–20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>.
3. Takagi H., Matsumura Y., Fukuhara M., Inomata S., Yamaguchi H., Watanabe M., Ozaki Y., Muto S., Okabe N., Shio Y., Saito H., Tanabe H.,

- Shimabukuro M., Suzuki H. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-secreting carcinoid with solitary cryptococcosis in the lungs. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022; 5(11): e1731. doi: 10.1002/cnr2.1731.
4. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Пикунов М.Ю., Маркович А.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Кузнецов Н.С., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Препараты выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Проблемы эндокринологии. 2022; 68(6): 30–42. [Golounina O.O., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Pikunov M.Yu., Markovich A.A., Dzeranova L.K., Marova E.I., Kuznetsov N.S., Fadeev V.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Survival predictors in patients with ectopic acth syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(6): 30–42. (in Russian)]. doi: 10.14341/probl13144. EDN: MAXNGB.
5. Cattoni M., Vallières E., Brown L.M., Sarkeshik A.A., Margaritora S., Siciliani A., Filosso P.L., Guerrera F., Imperatori A., Rotolo N., Farjah F., Wandell G., Costas K., Mann C., Hubka M., Kaplan S., Farivar A.S., Aye R.W., Louie B.E. Sublobar Resection in the Treatment of Peripheral Typical Carcinoid Tumors of the Lung. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108(3): 859–65. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.005.
6. Rodrigues A., Henrique R., Jerónimo C., Araújo A. Management of typical and atypical metastatic lung carcinoids: present and future perspectives. *Clin Transl Oncol*. 2025; 27(3): 816–23. doi: 10.1007/s12094-024-03607-0.
7. Seastedt K.P., Alyateem G.A., Pittala K., Steinberg S.M., Schrupp D.S., Nieman L.K., Hoang C.D. Characterization of Outcomes by Surgical Management of Lung Neuroendocrine Tumors Associated With Cushing Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(9): e2124739. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24739.
8. Marasco M., Romano E., Arrivi G., Prosperi D., Rinzivillo M., Caruso D., Mercantini P., Rossi M., Faggiano A., Panzuto F. Exploring Carcinoid Syndrome in Neuroendocrine Tumors: Insights from a Multidisciplinary Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(22): 3831. doi: 10.3390/cancers16223831.
9. Saji H., Okada M., Tsuboi M., Nakajima R., Suzuki K., Aokage K., Aoki T., Okami J., Yoshino I., Ito H., Okumura N., Yamaguchi M., Ikeda N., Wakabayashi M., Nakamura K., Fukuda H., Nakamura S., Mitsudomi T., Watanabe S.I., Asamura H.; West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022; 399(10335): 1607–17. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3.
10. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A., Bruno D.S., Chang J.Y., Chirieac L.R., DeCamp M., Dilling T.J., Dowell J., Durm G.A., Gettinger S., Grotz T.E., Gubens M.A., Hegde A., Lackner R.P., Lanuti M., Lin J., Loo B.W., Lovly C.M., Maldonado F., Massarelli E., Morgensztern D., Ng T., Otterson G.A., Patel S.P., Patil T., Polanco P.M., Riely G.J., Riess J., Schild S.E., Shapiro T.A., Singh A.P., Stevenson J., Tam A., Tanvetyanon T., Yanagawa J., Yang S.C., Yau E., Gregory K.M., Hughes M. (2023). NCCN guidelines® insights: Non-small cell lung cancer, version 2.2023: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(4): 340–50. doi: 10.6004/jncn.2023.0020.
11. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J., Dobson R., Prasad V., Pascher A., Denecke T., Tesselar M.E.T., Panzuto F., Albåge A., Connolly H.M., Obadia J.F., Riechelmann R., Toumpanakis C. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022; 34(7): e13146. doi:10.1111/jne.13146.
12. Qi W., Wang Z., Zhang M. Segmentectomy and wedge resection are equivalent for the treatment of early-stage pulmonary carcinoid tumors: A retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 17742. doi: 10.1038/s41598-024-68695-y.
13. Li M., Zeng Q., Chen Y., Zhao J. The role of wedge resection and lymph node examination in stage IA lung carcinoid tumors. *J Thorac Dis*. 2024; 16(9): 5969–80. doi: 10.21037/jtd-24-745.
14. Granberg D., Juhlin C.C., Falhammar H., Hedayati E. Lung Carcinoids: A Comprehensive Review for Clinicians. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(22): 5440. doi: 10.3390/cancers15225440.
15. Del Calvo H., Nguyen D.T., Chan E.Y., Chihara R., Graviss E.A., Kim M.P. Anatomic Pulmonary Resection is Associated With Improved Survival in Typical Carcinoid Lung Tumor Patients. *J Surg Res*. 2022; 275: 352–60. doi: 10.1016/j.jss.2022.02.048/
16. Collins M.L., Okusanya O. Current Management of Carcinoid Tumor: When Is a Wedge Enough? *Thorac Surg Clin*. 2023; 33(2): 159–64. doi: 10.1016/j.thorsurg.2023.01.008.
17. Пикунов М.Ю., Печетов А.А., Голоунина О.О., Бурыкина С.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Особенности подготовки и хирургических аспектов лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких. Эндокринная хирургия. 2021; 15(2): 4–12. [Pikunov M.Yu., Pechetov A.A., Golounina O.O., Buryakina S.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. Features of preparation and surgical aspects of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *Endocrine Surgery*. 2021; 15(2): 4–12. (in Russian)]. doi: 10.14341/serg12721. EDN: OEGWIM.

Поступила/Received 05.01.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 21.05.2026

Принята к публикации/Accepted 09.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зинченко Евгений Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2184-4170. ORCID: 0000-0002-3966-0407.

Фатеева Дарья Леонидовна, аспирант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8673-3278. Researcher ID (WOS): OFM-4753-2025. ORCID: 0009-0006-7647-1759.

Петров Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; торакальный хирург, онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8090-2550. ORCID: 0000-0001-8422-1342.

Соловьева Ксения Андреевна, эндокринолог, Многопрофильный медицинский и диагностический центр Lahta Clinic (г. Санкт-Петербург, Россия).

Тимкина Наталья Владимировна, эндокринолог, Многопрофильная клиника АБИА (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9836-5427.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зинченко Евгений Игоревич: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

Фатеева Дарья Леонидовна: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

Петров Андрей Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Соловьева Ксения Андреевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тимкина Наталья Владимировна: 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.

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: 24.01.26).

ABOUT THE AUTHORS

Evgenii I. Zinchenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University, Government of the Russian Federation; Head of the Thoracic Surgery Department, Sokolov North-West District Research and Clinical Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3966-0407.

Daria L. Fateeva, MD, Postgraduate, Saint Petersburg State University, Government of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): OFM-4753-2025. ORCID: 0009-0006-7647-1759.

Andrey S. Petrov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University, Government of the Russian Federation; Thoracic Surgeon, Oncologist, Thoracic Surgery Department, Sokolov North-West District Research and Clinical Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8422-1342.

Kseniya A. Solovyova, MD, Endocrinologist, Medical and Diagnostic Center – Lahta Clinic (Saint Petersburg, Russia).

Natalia V. Timkina, MD, Endocrinologist, ABIA Clinic (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9836-5427.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgenii I. Zinchenko: study concept, drafting of the manuscript.

Daria L. Fateeva: study concept, drafting of the manuscript.

Andrey S. Petrov: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual impact.

Kseniya A. Solovyova: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual impact.

Natalia V. Timkina: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual impact.

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 24/01/2026).

Для цитирования: Черемисина О.В., Вторушин С.В., Фролова И.Г., Лоос Д.М., Вусик М.В., Берсенёв В.А. Эндобронхиальная липома как редкое доброкачественное новообразование трахеобронхиального дерева: клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 145–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-145-151
For citation: Cheremisina O.V., Vtorushin S.V., Frolova I.G., Loos D.M., Vusik M.V., Bersenev V.A. Endobronchial lipoma as a rare benign neoplasm of the tracheobronchial tree: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 145–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-145-151

ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ ЛИПОМА КАК РЕДКОЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.В. Черемисина¹, С.В. Вторушин^{1,2}, И.Г. Фролова¹, Д.М. Лоос¹, М.В. Вусик¹,
В.А. Берсенёв¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

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

Аннотация

Актуальность. Доброкачественные новообразования трахеобронхиального дерева являются редкой патологией и составляют около 7–10 % всех первичных опухолей легких. Эндобронхиальная липома относится к крайне редким доброкачественным опухолям, на долю которых приходится менее 0,5 % всех новообразований легких. Данные доброкачественные новообразования, как правило, имеют округлую форму, четкую капсулу и эластичную консистенцию. При морфологическом исследовании липома представляет собой зрелую жировую ткань, которая разделена соединительноткаными перегородками. Внутриbronхиальное расположение образования в трахеобронхиальном дереве встречается наиболее часто; такой тип роста опухоли отмечается в 4–5 раз чаще, чем при пери- или экзобронхиальном поражении. Отсутствие патогномоничных симптомов, клинических проявлений и медленный рост опухоли нередко приводят к поздней диагностике заболевания. Основной задачей в лечении эндобронхиальных липом является устранение бронхиальной обструкции и предупреждение необратимых изменений легочной ткани. При крупных опухолях, обтурирующих просвет бронха, наличии выраженных вторичных изменений легочной ткани эндоскопическое удаление нецелесообразно, наиболее оптимальным является хирургическое лечение в объеме сегментэктомии или лобэктомии.

Цель исследования – демонстрация успешной комбинированной диагностики редкого клинического наблюдения – эндобронхиальной липомы. **Описание клинического случая.** Доброкачественная опухоль бронхиального дерева слева была выявлена у пациента 79 лет, с минимально выраженной респираторной симптоматикой при проведении СКТ. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено образование жировой плотности в просвете нижнедолевого бронха слева с частичной обструкцией его просвета. При бронхоскопическом исследовании отмечается, что просвет нижнедолевого бронха слева практически полностью выполнен объемным образованием розового цвета с гладкой поверхностью и мягкоэластической консистенцией. Объемное образование распространяется на нижнюю треть главного бронха. Диагноз был установлен на основании комплексной диагностики, включающей рентгенологическое, эндоскопическое и морфологическое исследования. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует сложности своевременной диагностики эндобронхиальных липом и подчеркивает важность комплексного применения лучевых, эндоскопических и морфологических методов исследования для верификации диагноза и определения лечебной тактики данной категории пациентов.

Ключевые слова: эндобронхиальная липома, доброкачественные опухоли бронхов, бронхоскопия, компьютерная томография.

ENDOBRONCHIAL LIPOMA AS A RARE BENIGN NEOPLASM OF THE TRACHEOBRONCHIAL TREE: A CASE REPORT

O.V. Cheremisina¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, I.G. Frolova¹, D.M. Loos¹, M.V. Vusik¹, V.A. Bersenev¹

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

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

Abstract

Benign neoplasms of the tracheobronchial tree are rare, accounting for approximately 7–10 % of all primary lung tumors. Endobronchial lipoma is an extremely uncommon benign tumor, comprising approximately 0.5 % of all bronchial tumors. These benign tumors typically have a rounded shape, a distinct capsule, and an elastic consistency. Morphologically, lipomas appear as mature adipose tissue separated by connective tissue septa. Intrabronchial location within the tracheobronchial tree is the most common; this type of tumor growth is observed 4–5 times more often than peri- or exobronchial lesions. The absence of pathognomonic symptoms and clinical manifestations, coupled with the slow growth of the tumor, often leads to late diagnosis. The primary goal in treating endobronchial lipomas is to eliminate bronchial obstruction and prevent irreversible changes to lung tissue. For large tumors obstructing the bronchial lumen or the presence of significant secondary changes to the lung tissue, endoscopic removal is not advisable. Surgical treatment, including segmentectomy or lobectomy, is the optimal option. Here we present a case of successful combined diagnostic approaches for rare endobronchial lipoma. **Case presentation.** A 79-year-old man presented with benign tumor in the left bronchial tree, with minimal respiratory symptoms. A chest computed tomography revealed a fat-density lesion within the lumen of the left lower lobe bronchus with partial obstruction of the bronchial lumen. Bronchoscopy demonstrated a mass lesion extending into the lower third of the left main bronchus. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the challenges associated with the timely diagnosis of endobronchial lipomas and highlights the importance of the multidisciplinary approach utilizing imaging, endoscopic, and histopathological examination for diagnostic verification and treatment planning.

Key words: endobronchial lipoma, benign bronchial tumors, bronchoscopy, computed tomography.

Введение

Доброкачественные опухоли легких представляют собой гетерогенную группу новообразований, различающихся по происхождению, гистологическому строению и локализации. Среди них выделяют эпителиальные, мезенхимальные (соединительнотканые, мышечные, сосудистые), невrogenные опухоли, а также гамартомы [1, 2]. Доброкачественные опухоли трахеобронхиального дерева встречаются значительно реже злокачественных новообразований и составляют примерно 7–10 % всех первичных опухолей легких [3]. Наиболее распространенными доброкачественными опухолями бронхов являются аденомы, тогда как липомы и лейомиомы относятся к крайне редким новообразованиям [3, 4]. По данным литературы, эндобронхиальные липомы составляют около 0,1–0,5 % всех опухолей легких и 3,2–9,5 % доброкачественных эндобронхиальных опухолей [4–6].

Липома является одной из наиболее распространенных доброкачественных мезенхимальных опухолей мягких тканей и обычно локализуется в подкожной жировой клетчатке. Среди внутренних локализаций наиболее часто поражается желудочно-кишечный тракт, преимущественно толстая кишка, тогда как поражение трахеоброн-

хиального дерева встречается крайне редко [5, 7]. Морфологически липома представлена зрелой жировой тканью, разделенной соединительноткаными перегородками. В бронхиальном дереве данные опухоли в большинстве случаев располагаются внутрибронхиально; такой вариант встречается в 4–5 раз чаще, чем при пери- или экзобронхиальном поражении [5, 8].

Эндобронхиальная липома представляет собой медленно растущую опухоль, возникающую из подслизистой жировой ткани стенки бронха [4, 8]. Несмотря на доброкачественный характер, опухоль может приводить к прогрессирующей бронхиальной обструкции с развитием ателектазов, бронхоэктазов и постобструктивной пневмонии [5, 6]. Клинические проявления, как правило, неспецифичны и включают кашель, одышку, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, реже – кровохарканье [4, 6, 9]. Вследствие сходства клинической картины с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой или хроническим бронхитом диагностика эндобронхиальных липом нередко оказывается запоздалой [6, 9].

Важную роль в диагностике эндобронхиальных липом играют лучевые и эндоскопические методы

исследования. При компьютерной томографии органов грудной клетки обычно выявляется четко очерченное внутрибронхиальное образование жировой плотности, нередко сопровождающееся признаками нарушения бронхиальной проходимости [8, 10]. Бронхоскопическое исследование позволяет непосредственно визуализировать опухоль и получить материал для морфологической верификации диагноза [8]. В большинстве случаев эндобронхиальная липома имеет вид гладкого полиповидного образования желтоватого или розового цвета с мягкоэластической консистенцией [10].

Лечение эндобронхиальных липом направлено на устранение бронхиальной обструкции и предупреждение необратимых изменений легочной ткани. В настоящее время предпочтение отдается эндоскопическим методам удаления, включая петлевую резекцию, электрокоагуляцию, лазерную абляцию и криодеструкцию [11, 12]. Хирургическое лечение в объеме сегментэктомии или лобэктомии применяется преимущественно при крупных опухолях, выраженных вторичных изменениях легочной ткани или невозможности эндоскопического удаления образования [11–13].

Представляем клиническое наблюдение эндобронхиальной липомы нижнедолевого бронха слева у пациента пожилого возраста с малосимптомным течением заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 79 лет, житель г. Кызыла, в октябре 2025 г. обратился на консультативный прием в НИИ онкологии Томского НИМЦ. В течение нескольких месяцев пациента беспокоили малопродуктивный кашель и периодически возникающая одышка при физической нагрузке. Повышения температуры тела, кровохарканья,

болевого синдрома и снижения массы тела пациент не отмечал. Из анамнеза известно, что пациент длительное время курил. При объективном обследовании общее состояние оставалось удовлетворительным, выраженных дыхательных нарушений не выявлено.

На амбулаторном этапе обследования 23.10.25 выполнена компьютерная томография органов грудной клетки без контрастного усиления. При исследовании в просвете нижнедолевого бронха слева выявлено образование жировой плотности, размерами 18×12 мм (рис. 1), неоднородной структуры, частично обтурирующее просвет бронха (рис. 2). Признаков ателектаза, бронхоэктазов, очагово-инфильтративных изменений легочной ткани и внутригрудной лимфаденопатии не выявлено. Трахея и остальные отделы бронхиального дерева – без особенностей. Заключение: образование просвета нижнедолевого бронха слева с частичной обструкцией.

При видеобронхоскопии (29.10.25) с использованием видеобронхоскопической системы EVIS EXERA III («Olympus», Япония) установлено, что главный бронх слева свободно проходим. Просвет нижнедолевого бронха практически полностью выполнен объемным образованием розового цвета с гладкой поверхностью и мягкоэластической консистенцией. Междолевая шпора не дифференцируется. Образование примерно наполовину перекрывает просвет верхнедолевого бронха, при этом устья сегментарных бронхов визуализируются. Опухоль пролабирует в просвет главного бронха до уровня двух нижних хрящевых колец (рис. 3). Признаков изъязвления слизистой оболочки и контактной кровоточивости не отмечено. Выполнена мультифокальная биопсия опухоли. Заключение: доброкачественное образование нижнедолевого бронха



Рис. 1. СКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция. В просвете левого нижнедолевого бронха имеется образование жировой плотности (средняя плотность -80 HU), размерами 18×12 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Chest CT, axial projection. A fat-density lesion (average density -80 HU), measuring 18×12 mm, is visualized in the lumen of the left lower lobe bronchus.

Note: the figure was created by the authors

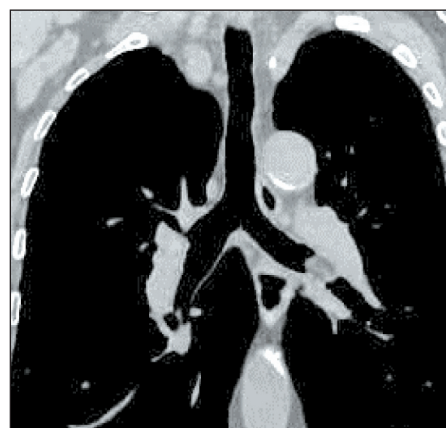


Рис. 2. СКТ органов грудной клетки, корональная проекция. В просвете левого нижнедолевого бронха определяется образование жировой плотности, частично обтурирующее просвет бронхиального дерева.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Chest CT scan, coronal projection. A fat-density lesion partially obstructing the bronchial tree is detected in the lumen of the left lower lobe bronchus. Note: created by the authors



Рис. 3. Эндофото. Доброкачественное образование нижнедолевого бронха слева с распространением на нижнюю треть главного бронха.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Endophoto. Benign neoplasm of the lower lobe bronchus on the left with extension to the lower third of the main bronchus.

Note: created by the authors

слева с распространением на верхнедолевой бронх и нижнюю треть главного бронха.

При морфологическом исследовании биопсийного материала определяются фрагменты слизистой оболочки бронха с подлежащей опухолевой тканью, представленной зрелой жировой тканью. Опухоль состоит из мономорфных адипоцитов с оптически пустой цитоплазмой и мелкими периферически расположенными ядрами. Между жировыми клетками визуализируются тонкие соединительнотканые прослойки с единичными сосудами микроциркуляторного русла. Поверхность образования частично выстлана многорядным реснитчатым эпителием бронхиального типа с очаговыми реактивными изменениями. Клеточной атипии, липобластической дифференцировки, некрозов и патологической митотической активности не выявлено (рис. 4, 5). Заключение: морфологическая картина соответствует эндобронхиальной липоме (ICD-O: 8850/0).

Обсуждение

В настоящее время благодаря широкому внедрению в клиническую практику современных эндоскопических и лучевых методов исследования возможности диагностики доброкачественных

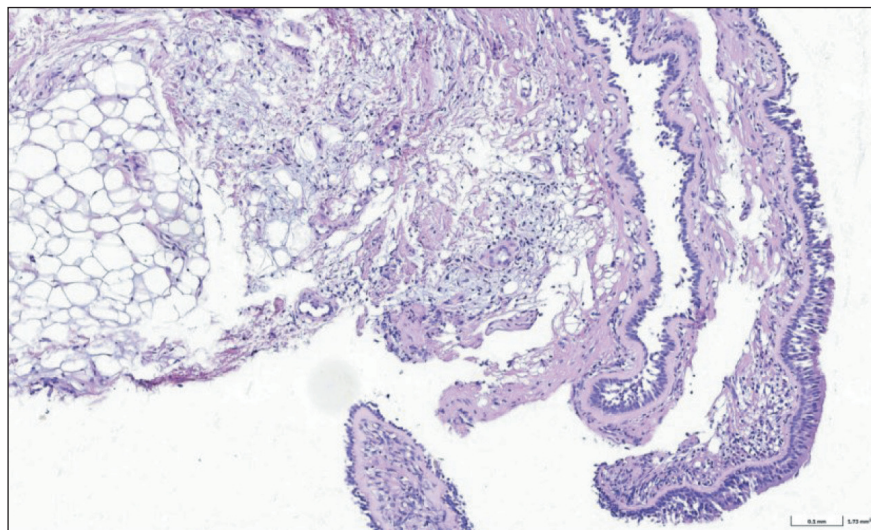


Рис. 5. Микрофото. Эндобронхиальная липома. Зрелые мономорфные адипоциты с мелкими периферически расположенными ядрами, разделенные тонкими соединительноткаными прослойками. Окраска гематоксилином и эозином, ×200. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Micrograph. Endobronchial lipoma. Mature monomorphic adipocytes with small peripheral nuclei, separated by thin connective tissue layers. Hematoxylin and eosin staining, ×200. Note: The figure was created by the authors

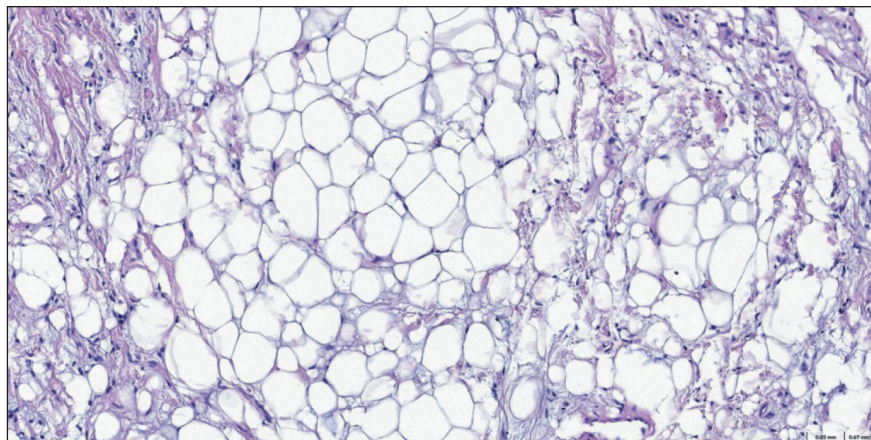


Рис. 4. Микрофото. Эндобронхиальная липома. Фрагмент слизистой оболочки бронха с подлежащей зрелой жировой тканью без признаков атипии. Окраска гематоксилином и эозином, ×100. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Micrograph. Endobronchial lipoma. A fragment of the bronchial mucosa with underlying mature adipose tissue without signs of atypia. Hematoxylin and eosin staining, ×100. Note: the figure was created by the authors

опухолей трахеобронхиального дерева значительно расширились. Однако эндобронхиальная липома является крайне редким новообразованием, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [3–6].

По данным литературы, эндобронхиальные липомы составляют менее 0,5 % всех опухолей легких и около 3,2–9,5 % доброкачественных эндобронхиальных новообразований [4, 5]. В мировой литературе описано относительно небольшое число клинических наблюдений данной патологии. Большинство авторов отмечают преимущественное развитие эндобронхиальных липом у мужчин старшей возрастной группы, чаще в возрасте 50–70 лет [5, 6]. В качестве возможных факторов риска рассматриваются длительное табакокурение и ожирение [6–8].

Эндобронхиальная липома представляет собой медленно растущую доброкачественную опухоль, развивающуюся из подслизистой жировой ткани стенки бронха. Несмотря на отсутствие злокачественного потенциала, локализация опухоли в просвете бронха может приводить к развитию выраженных вторичных изменений легочной ткани вследствие хронической бронхиальной обструкции [4, 6]. В литературе описаны случаи формирования ателектазов, бронхоэктазов, рецидивирующих пневмоний и необратимых воспалительно-фиброзных изменений легкого [5, 9].

Клинические проявления эндобронхиальной липомы обычно неспецифичны и могут имитировать хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких или бронхиальную астму. Наиболее частыми симптомами являются кашель, одышка, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и эпизоды кровохарканья [4, 5]. Вследствие медленного роста опухоли и скудности клинической симптоматики постановка правильного диагноза нередко происходит спустя длительное время после появления первых симптомов заболевания [6]. В представленном нами наблюдении у пациента пожилого возраста с длительным анамнезом табакокурения клиническая картина характеризовалась минимально выраженной симптоматикой и отсутствием признаков постобструктивной пневмонии, ателектаза и бронхоэктатических изменений, несмотря на значительный объем внутрибронхиального поражения.

Важную роль в диагностике эндобронхиальных липом играют методы лучевой визуализации. Наиболее характерным КТ-признаком является четко очерченное внутрибронхиальное образование жировой плотности, сопровождающееся частичной или полной обструкцией бронха [6, 10]. Бронхоскопическое исследование позволяет непосредственно визуализировать опухоль, оценить степень распространения процесса и выполнить биопсию для морфологической верификации диагноза [9]. По данным литературы, эндоброн-

хиальная липома обычно имеет вид гладкого полиповидного образования желтоватого или розового цвета с мягкоэластической консистенцией и отсутствием контактной кровоточивости [4, 10], что соответствовало эндоскопической картине в представленном клиническом наблюдении.

Морфологически эндобронхиальная липома представлена зрелой жировой тканью без признаков клеточной атипии, липобластической дифференцировки и патологической митотической активности [5]. В исследованном нами биопсийном материале также определялась зрелая жировая ткань, представленная мономорфными адипоцитами с тонкими соединительноткаными прослойками, без признаков злокачественного роста, что позволило подтвердить диагноз эндобронхиальной липомы.

Основной целью лечения эндобронхиальных липом является восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение необратимых изменений легочной ткани. В настоящее время предпочтение отдается малоинвазивным эндоскопическим методам лечения, включая петлевую резекцию, электрокоагуляцию, лазерную абляцию и криодеструкцию [11–13]. Хирургическое лечение применяется преимущественно при крупных опухолях, невозможности эндоскопического удаления или развитии выраженных вторичных изменений легочной ткани [11]. В представленном случае пациенту было рекомендовано хирургическое лечение в объеме бронхопластической резекции нижнедолевого бронха слева, однако из-за пожилого возраста и отсутствия выраженной клинической симптоматики пациент от оперативного вмешательства отказался.

По данным литературы, прогноз при эндобронхиальных липомах благоприятный. После удаления опухоли, как правило, отмечаются полное восстановление бронхиальной проходимости и регресс клинической симптоматики. Рецидивы заболевания после радикального эндоскопического или хирургического лечения наблюдаются крайне редко [4, 6].

Заключение

Эндобронхиальная липома является крайне редким доброкачественным новообразованием трахеобронхиального дерева, диагностика которого может быть затруднена вследствие неспецифичности клинических проявлений и медленного роста опухоли. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность длительного малосимптомного течения заболевания даже при значительном внутрибронхиальном распространении опухолевого процесса. Комплексное применение лучевых, эндоскопических и морфологических методов исследования имеет ключевое значение для своевременной верификации диагноза и определения лечебной тактики. Компьютерная томография и бронхоскопическое исследование позволяют вы-

явить характерные признаки внутрибронхиального образования, а морфологическое исследование обеспечивает окончательное подтверждение диагноза. Несмотря на доброкачественный характер эндобронхиальной липомы, длительная бронхи-

альная обструкция может приводить к развитию необратимых вторичных изменений легочной ткани, что определяет необходимость своевременного выявления данной патологии и выбора оптимального метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сушко А.А., Прокопчик Н.И., Жигулич С.П., Русин И.В. Редкие доброкачественные опухоли бронхов. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 15(4): 454–57. [Sushko A.A., Prokopchik N.I., Zhigulich S.P., Rusin I.V. Rare Benign Bronchial Tumors. Journal of the Grodno State Medical University. 2017; 15(4): 454–57. (in Russian)]. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-4-454-457. EDN: ZRKTFX.
2. Плаксин С.А. Доброкачественные опухоли крупных бронхов и трахеи. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2021; 180(3): 18–23. [Plaksin S.A. Benign tumors of the large bronchi and trachea. Grekov's Bulletin of Surgery. 2021; 180(3): 18–23. (in Russian)]. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-3-18-23. EDN: ZHFVWZ.
3. Muraoka M., Oka T., Akamine S., Nagayasu T., Iseki M., Suyama N., Ayabe H. Endobronchial lipoma: review of 64 cases reported in Japan. Chest. 2003; 123(1): 293–96. doi: 10.1378/chest.123.1.293.
4. El Mawla Z., Damen B. Endobronchial lipoma: a hidden obstruction behind chronic cough. Resp Case Rep. 2025. 13(7): e70291. doi: 10.1002/rer2.70291.
5. Asghar Z., Irfani M.M., Fatimi A., Sohail A.A., Fatimi S.H. A rare case of endobronchial lipoma presenting with vague cardiac symptoms. J Surg Case Rep. 2025; 2025(1): rjae703. doi: 10.1093/jscr/rjae703.
6. Zhao S., Shui Y., Dai Z. Multiple endobronchial lipoma: a rare case report. BMC Pulm Med. 2020. 20(1): 251. doi: 10.1186/s12890-020-01287-4.
7. Cao D., Sun Y., Yang S. Endobronchial lipoma: an unusual cause of bronchial obstruction. Case Rep Med. 2011. 2011: 939808. doi: 10.1155/2011/939808.
8. Madan K., Agarwal R., Bal A., Gupta D. Bronchoscopic management of a rare benign endobronchial tumor. Rev Port Pneumol. 2012; 18(5): 251–54. doi: 10.1016/j.rppneu.2012.02.003.

9. Lamprecht B., Hutarew G., Porsch P., Wegleitner B., Studnicka M. Successful bronchoscopic cryorecanalization in a case of endobronchial lipoma. Diagn Ther Endosc. 2011. 2011: 845686. doi: 10.1155/2011/845686.

10. Griffeth E.M., Whitson B., Huard D., Brown B.R. Endobronchial lipoma: case report and literature review. Am J Med Sci. 2021; 361(1): 111–17. doi: 10.1016/j.amjms.2020.07.010.

11. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Красильников С.Э., Рабаев М.Г. Эндоскопические вмешательства при опухолях бронхов. Опыт клиники. Клиническая эндоскопия. 2024; 66(2): 17–25. [Drobazgin E.A., Chikinev Yu.V., Krasilnikov S.E., Rabaev M.G. Endoscopic interventions for bronchial tumors. Clinical experience. Clinical Endoscopy. 2024; 66(2): 17–25. (in Russian)]. doi: 10.31146/2415-7813-endo-66-2-17-25. EDN: DKEFSL.

12. Тобохов А.В., Павлов И.Е., Федотов В.Н., Слепцов К.Н., Семенов А.П., Николаев В.Н. Клинические случаи эндоскопического удаления эндобронхиальных опухолей. Якутский медицинский журнал. 2024; (4): 127–29. [Tobokhov A.V., Pavlov I.E., Fedotov V.N., Sleptsov K.N., Semenov A.P., Nikolaev V.N. Clinical cases of endoscopic removal of endobronchial tumors. Yakut Medical Journal. 2024; (4): 127–29. (in Russian)]. doi: 10.25789/YMJ.2024.88.31. EDN: GRUMRQ.

13. Тулупов А.Н., Сафоев М.И., Демко А.Е., Есеноков А.А. Липома главного бронха как редкое клиническое наблюдение. Неотложная хирургия им. И.И. Джanelidze. 2024; (3): 126–32. [Tulupov A.N., Safoev M.I., Demko A.E., Esenokov A.A. Main bronchial lipoma as a rare clinical observation. The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze. 2024; (3): 126–32. (in Russian)]. doi: 10.54866/27129632_2024_3_126. EDN: ELRVGB.

Поступила/Received 26.05.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2026

Принята к публикации/Accepted 22.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

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.

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.

Лоос Дмитрий Максимович, кандидат медицинских наук, патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Вусик Марина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7302-9613. Researcher ID (WOS): D-2329-2012. Author ID (Scopus): 6507946710. ORCID: 0000-0002-6163-2955.

Берсенёв Василий Андреевич, младший научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0009-2668-1469.

ВКЛАД АВТОРОВ

Черемисина Ольга Владимировна: концепция и дизайн работы, написание текста статьи, редактирование.

Вторушин Сергей Владимирович: научное редактирование текста статьи, интерпретация данных, окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Фролова Ирина Георгиевна: анализ и интерпретация данных, участие в подготовке текста статьи.

Лоос Дмитрий Максимович: интерпретация данных, участие в подготовке и редактировании статьи.

Вусик Марина Владимировна: анализ литературных источников, подготовка обзорного раздела статьи.

Берсенёв Василий Андреевич: подготовка иллюстративного материала, оформление 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 Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) и Фролова И.Г. (доктор медицинских наук, профессор) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 10.11.25).

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

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

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, 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.

Dmitry M. Loos, MD, PhD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Marina V. Vusik, MD, DSc, Leading Researcher, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2329-2012. Author ID (Scopus): 6507946710. ORCID: 0000-0002-6163-2955.

Vasily A. Bersenev, Researcher, Endoscopic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0009-2668-1469.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga V. Cheremisina: study concept and design, manuscript writing and editing.

Sergey V. Vtorushin: scientific editing of the manuscript, interpretation of data, final approval of the manuscript for publication.

Irina G. Frolova: analysis and interpretation of imaging data, contribution to manuscript preparation.

Dmitry M. Loos: interpretation of data, contribution to manuscript preparation and editing.

Marina V. Vusik: literature analysis, preparation of the review section of the manuscript.

Vasily A. Bersenev: preparation of illustrative material, manuscript formatting.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Dr. Cheremisina O.V. and Prof. Frolova I.G. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 10/11/2025).

Для цитирования: Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Ербунова Д.Н., Петрова В.В., Киреева Т.Н., Сеитова Г.Н., Зернов Н.В., Скрябин Н.А. Клинический случай: новый вариант в гене *NF1* у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 152–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-152-158
For citation: Zhalsanova I.Zh., Fonova E.A., Erbuнова D.N., Petrova V.V., Kireeva T.N., Seitova G.N., Zernov N.V., Skryabin N.A. A novel variant of *NF1* gene in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 152–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-152-158

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НОВЫЙ ВАРИАНТ В ГЕНЕ *NF1* У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1-ГО ТИПА

И.Ж. Жалсанова^{1,2}, Е.А. Фонова¹, Д.Н. Ербунова¹, В.В. Петрова¹,
Т.Н. Киреева¹, Г.Н. Сеитова¹, Н.В. Зернов³, Н.А. Скрябин^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

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

³ООО «Биотехнологический кампус»
Россия, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Аннотация

Актуальность. Нейрофиброматоз 1 типа – распространенное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное патогенными генетическими вариантами в гене *NF1*, расположенном на хромосоме 17q11.2. Заболевание характеризуется высокой аллельной гетерогенностью и отсутствием четких гено-фенотипических корреляций, за исключением крупных делеций, ассоциированных с более тяжелым фенотипом. Клинически нейрофиброматоз характеризуется наличием множественных (≥ 6) пятен цвета «кофе с молоком», нейрофибромами любого типа или плексиформными нейрофибромами, веснушками в подмышечных или паховых областях, гамартоматозными узелками Лиша радужной оболочки, глиомой зрительного нерва и костной дисплазией. В связи с этим описание каждого нового генетического варианта имеет существенное значение для расширения спектра известных вариантов и совершенствования молекулярной диагностики. **Описание клинического случая.** Описывается клиническое и молекулярно-генетическое обследование мальчика 10 лет, у которого с раннего детства отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком», нарушение речи, гипотрофия I степени, рахит, последствия перинатального поражения ЦНС, миотонический синдром и темповая задержка моторного развития. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки очагового поражения обоих полушарий, червя мозжечка, подкорковых ядер слева, выявлена глиома правого зрительного нерва. На основании клинических критериев диагностирован нейрофиброматоз 1 типа. Проведено полногеномное секвенирование ДНК с последующим биоинформатическим анализом и подтверждением результатов прямым секвенированием по Сэнгеру. Выявлен ранее не описанный сложный вероятно патогенный вариант NM_001042492.3:c.4060_4068 delinsC гена *NF1* в гетерозиготном состоянии. Данный вариант приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременной термации трансляции после синтеза 23 аминокислот (p.Ser1354Leufs*23). Данный вариант отсутствует в доступных популяционных базах данных генетических вариантов. **Заключение.** В результате полногеномного секвенирования выявлен новый патогенный вариант в гене *NF1*, ассоциированный с развитием нейрофиброматоза 1 типа. Полученные данные расширяют спектр вариантов при данной патологии и могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также в алгоритмах молекулярно-генетической диагностики пациентов с подозрением на нейрофиброматоз 1 типа.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофибромы, *NF1*, массовое параллельное секвенирование, пятна цвета «кофе с молоком», секвенирование генома, глиома зрительного нерва.

A NOVEL VARIANT OF *NF1* GENE IN A PATIENT WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE REPORT

I.Zh. Zhalsanova^{1,2}, E.A. Fonova¹, D.N. Erburova¹, V.V. Petrova¹, T.N. Kireeva¹, G.N. Seitova¹, N.V. Zernov³, N.A. Skryabin^{1,2}

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science

10, Naberezhnaya Ushaiki St., Tomsk, 634050, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

³Biotech Campus LLC

16/10, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 is a common hereditary autosomal dominant disorder caused by pathogenic genetic variants in the *NF1* gene located on chromosome 17q11.2. The disease is characterized by high allelic heterogeneity and the absence of clear genotypic correlations, with the exception of large deletions associated with a more severe phenotype. Clinically, neurofibromatosis is characterized by the presence of multiple (≥ 6) "café-au-lait" spots, neurofibromas of any type or plexiform neurofibromas, freckles in the axillary or inguinal areas, hamartomatous Lisch nodules of the iris, optic glioma, and bone dysplasia. Therefore, the description of each new genetic variant is essential for expanding the spectrum of known variants and improving molecular diagnostics. **Case Report.** The article describes a clinical and molecular genetic study of a 10-year-old boy. Since early childhood, the patient has had multiple "café-au-lait" spots, speech impairment, grade 1 hypotrophy, rickets, sequelae of perinatal CNS damage, myotonic syndrome, and a delay in motor development. Magnetic resonance imaging of the brain revealed signs of focal damage to both hemispheres, the cerebellar vermis, and the left subcortical nuclei, and a glioma of the right optic nerve was detected. Neurofibromatosis type 1 was diagnosed based on clinical criteria. Whole-genome DNA sequencing was performed, followed by bioinformatics analysis and confirmation of the results by direct Sanger sequencing. A previously undescribed complex, likely pathogenic variant NM_001042492.3:c.4060_4068delinsC of the *NF1* gene was identified in the heterozygous state. This variant leads to a reading frameshift and premature translation termination after the synthesis of 23 amino acids (p.Ser1354Leufs*23). This variant is not present in available population genetic variant databases. **Conclusion.** Thus, whole-genome sequencing identified a new pathogenic variant in the *NF1* gene associated with the development of neurofibromatosis type 1. The obtained data expand the range of variants for this pathology and can be used in medical genetic counseling, as well as in algorithms for molecular genetic diagnostics of patients with suspected neurofibromatosis type 1.

Key words: Neurofibromatosis, neurofibromas, *NF1*, massively parallel sequencing, café-au-lait spots, genome sequencing, optic nerve glioma.

Введение

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) является одним из наиболее распространенных фактоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, характеризующихся предрасположенностью к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей нервной системы, а также множественными кожными, неврологическими и скелетными проявлениями [1]. Заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 2 500–3 000 новорожденных, причем около 50 % случаев обусловлены *de novo* мутациями [2, 3]. Данных по заболеваемости НФ1 в России нет ввиду отсутствия широкомасштабных эпидемиологических исследований. Учитывая уровень рождаемости, ежегодно в стране появляется на свет приблизительно 530 детей с данной патологией [4]. Нейрофиброматоз 1 типа характеризуется вы-

раженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением, полиорганностью поражений и высокой частотой осложнений. В этой работе мы рассказываем о клиническом наблюдении пациента с симптомами НФ1. Для установления молекулярно-генетического диагноза заболевания пациенту и его матери проведено полногеномное секвенирование, в результате которого идентифицировали новый вероятно патогенный вариант NM_001042492.3:c.4060_4068delinsC гена *NF1*.

Материал и методы

В исследование включена семья с подозрением на нейрофиброматоз 1 типа у пробанда. Исследование проводилось с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Получено информированное согласие всех членов семьи на

участие в обследовании. Исследование выполнено с использованием оборудования центра коллективного пользования «Медицинская геномика» на базе НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Массовое параллельное секвенирование образцов семьи проведено в рамках совместной научно-исследовательской программы Национальная генетическая инициатива «100 000 + Я» на базе ООО «Биотехнологический кампус» с использованием технологии DNBSEQ.

Обработка данных секвенирования проведена согласно best practices GATK для «Germline SNPs Indels» с использованием набора программ GATK4. Оценка качества прочтений осуществлялась с помощью программы Qualimap. Выравнивание прочтений на целевые последовательности генов (GRCh38/hg38) осуществлялось с помощью BWA. Длина прочтений составила 2×101 п.н. Для каждого образца число прочтений Q10 составило не менее 90 % от числа прочтений, полученных в результате секвенирования. Для аннотирования использовалась программа Annovar. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы базы данных OMIM, ClinVar, gnomAD v4.1.0 exomes, HPO и литературные данные. Секвенирование по Сэнгеру было проведено в обоих направлениях в области идентифицированного варианта на образцах ДНК пробанда и его матери. Были использованы следующие праймеры для полимеразной цепной реакции (ПЦР): прямой (5'-TTCCAATGAAGTCTACACGTTGC-3'); обратный (5'-ATTTCAGCCACATCCATCATACC-3').

Описание клинического случая

В генетическую клинику НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ обратились мать и сын с подозрением на нейрофиброматоз I типа. Мальчик, 10 лет, с жалобами на множественные пятна цвета «кофе с молоком» различной степени окрашивания и размера. У ребенка отмечают нарушение речи, дефицит массы тела. Ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в сроке 9 нед, эрозии шейки матки, острого респираторного заболевания средней степени тяжести, а также носительства вируса простого герпеса и цитомегаловируса. Роды вторые, срочные, на 39-й нед гестации. Масса тела при рождении составила 3320 г, длина – 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. В период новорожденности отмечалась желтушность кожных покровов, сохранявшаяся до 3 нед жизни. В возрасте 1 мес выявлены множественные гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком» (café-au-lait) с последующей тенденцией к увеличению их количества. В возрасте двух лет пациент находился в отделении психоневрологии с основным клиническим диагнозом: нейрофибро-

матоз I типа; сопутствующие: гипотрофия I степени, рахит, последствия перинатального поражения ЦНС, миотонический синдром и темповая задержка моторного развития. По результатам МРТ головного мозга выявлены признаки очагового поражения обоих полушарий, червя мозжечка, подкорковых ядер слева. Впервые описаны МР-признаки глиомы правого зрительного нерва. В динамике до 2022 г. при ежегодном мониторинге отрицательной динамики не отмечалось. По данным МРТ от 2023 г. отмечены увеличение размеров крупного очага в области базальных ядер справа, появление нового очага в правых отделах валика мозолистого тела (размером до $3,0 \times 6,0$ мм). Заключение: многоочаговое поражение обоих полушарий, червя мозжечка, моста, таламусов, мозолистого тела; глиома правого зрительного нерва; арахноидальные ликворные кисты малых размеров (полюс левой височной доли, четверохолмная и ретроцеребеллярная цистерны). Офтальмологический статус: в 2022 г. – гиперметропия слабой степени обоих глаз. Частичная атрофия зрительного нерва справа под вопросом; в 2023 г. диагностирован гиперметропический астигматизм обоих глаз; подтверждена глиома диска зрительного нерва правого глаза. Гамартом радужной оболочки глаз (узелки Лиша), а также изменений со стороны костной системы не выявлено.

По данным объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное, рост 123 см, вес 20,5 кг (гипотрофия I степени). Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Лимфатические узлы не увеличены. Со стороны внутренних органов без патологии. На теле отмечаются множественные пятна (более 30) цвета «кофе с молоком» различной локализации и размеров. Отмечаются как мелкие множественные очаги (менее 0,5 см в диаметре), так и крупные гиперпигментированные зоны до 8 см. Нарушение речи. По данным генеалогического исследования наследственный анамнез не отягощен.

Был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с направительным диагнозом, методом полногеномного секвенирования (пробанд, мать). По результатам полногеномного секвенирования (поиск однонуклеотидных вариантов и вариаций числа копий ДНК) выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (chr17:31249069TCCTCAGAA>C, NM_001042492.3, c.4060_4068delinsC, p.Ser1354Leufs*23) в 30 из 58 экзонов гена NF1 в гетерозиготном состоянии, с глубиной покрытия 11х (рис. 1).

Согласно базе данных OMIM, патогенные варианты в гене NF1 приводят к НФ1 с аутосомно-доминантным типом наследования (#162200). В базе данных gnomADv4.1.0 вариант не встречается. В базе данных популяционных частот

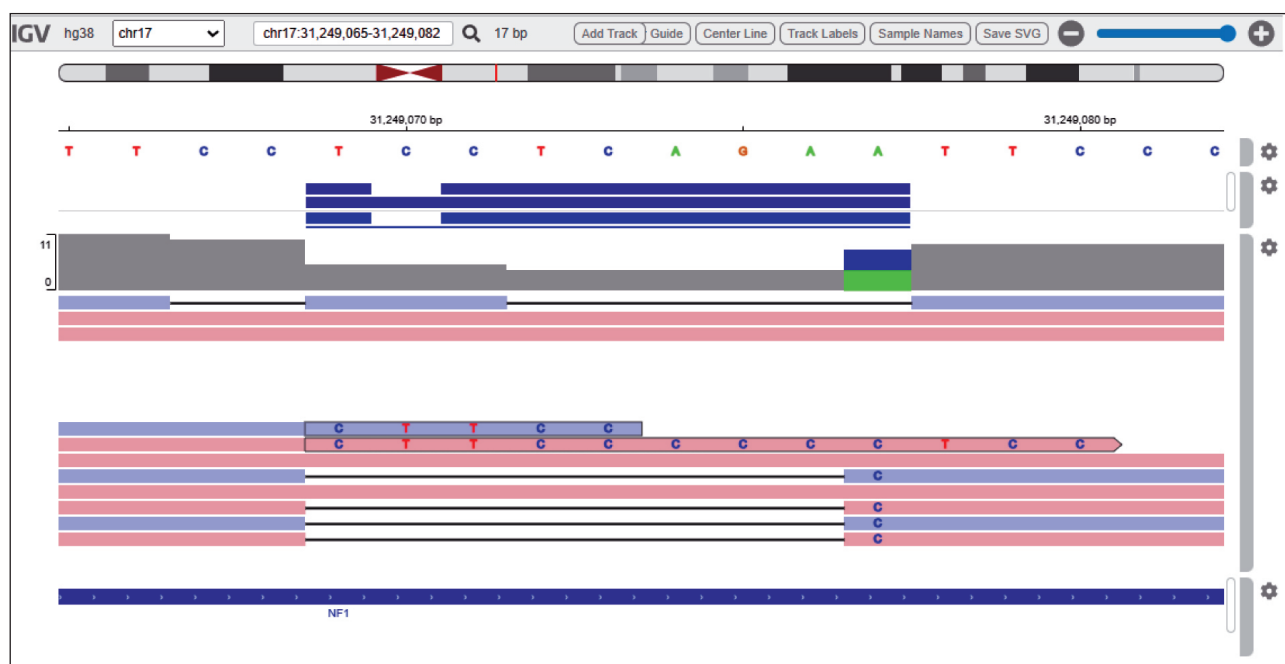


Рис. 1. NGS сиквенс пробанда (IGV browser). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Proband NGS sequencing (IGV browser). Note: created by the authors

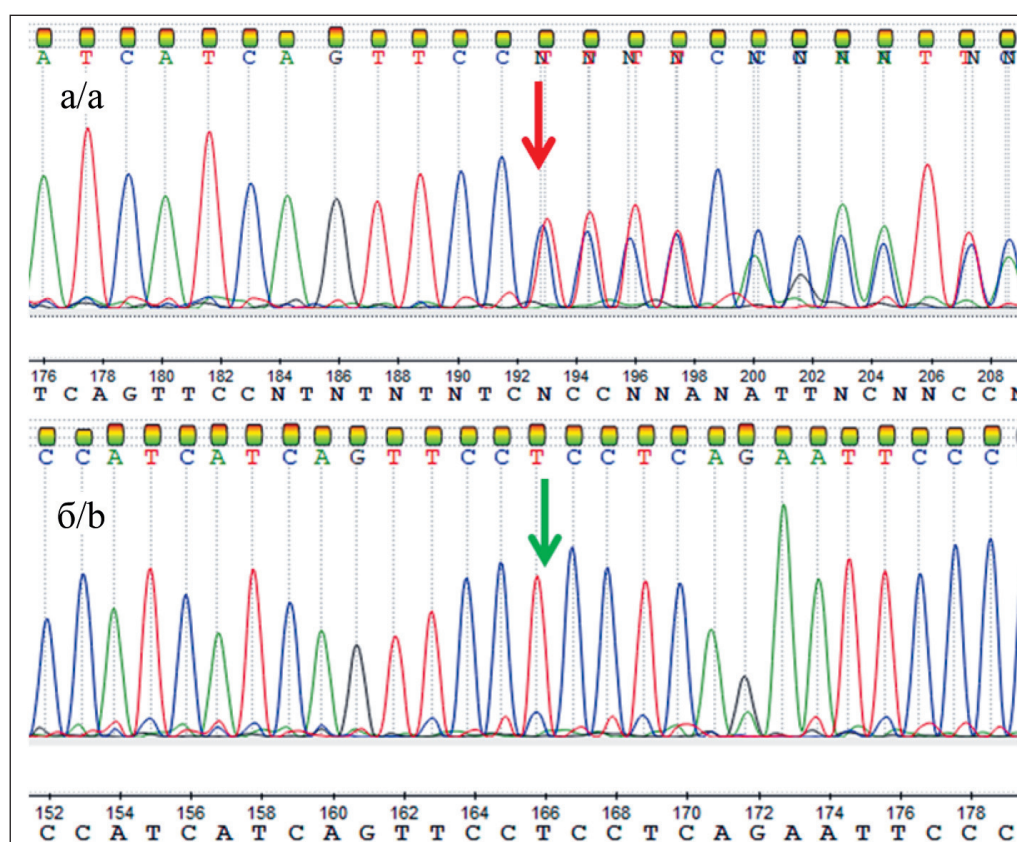


Рис. 2. Секвенирование по Сэнгеру у пробанда (а) и матери (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Sanger sequencing of proband (a) and proband's mother (b). Note: created by the authors

генетических вариантов населения Российской Федерации данный вариант также не обнаружен. В базе данных ClinVar вариант не описан. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать

как патогенный вариант, имеющий возможное отношение к фенотипу. Вариант подтвержден секвенированием по методу Сэнгера у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у матери пробанда (рис. 2).

Обсуждение

Нейрофиброматоз I типа (neurofibromatosis type 1 #162200) вызывается гетерозиготными вариантами в гене нейрофибромина (*NF1* *613113), расположенного на хромосоме 17q11. Ген *NF1* отвечает за синтез белка-онкосупрессора нейрофибромина, который преимущественно экспрессируется в клетках нейроэктодермального происхождения: нейронах, клетках Шванна (леммоцитах), олигодендроцитах и лейкоцитах. Нейрофибрин регулирует пролиферацию, миграцию, апоптоз, рост аксонов и развитие цитоскелета клетки через сигнальные пути Ras/MAPK, Akt/mTOR, ROCK/LIMK/cofilin и cAMP/PKA. Более 80 % патогенных вариантов в гене *NF1* приводят к синтезу нефункционального белка или полному отсутствию транскрипта [5]. Наиболее часто встречаются делеции всего гена *NF1*, инсерции или делеции со сдвигом рамки считывания, а также варианты нарушения сплайсинга [6].

Золотым стандартом диагностики нейрофиброматоза является первоочередное исключение делеции гена *NF1* (метод FISH, MLPA), а уже в дальнейшем, если патогенный вариант не выявлен, поиск более редких вариантов с использованием методов NGS (секвенирование гена, панели генов, полноэкзомное/полногеномное секвенирование). При этом полногеномное секвенирование позволяет идентифицировать как микроделеции/микродупликации (моногенные и полигенные), так и варианты в кодирующих и некодирующих частях генома, что позволит в дальнейшем ускорить диагностику более редких форм нейрофиброматоза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M., et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993–2026. (Friedman J.M. Neurofibromatosis 1). [Internet]. [cited 26.03.2026]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
2. Evans D.G., Howard E., Giblin C., Clancy T., Spencer H., Huson S.M., Lalloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(2): 327–32. doi: 10.1002/ajmg.a.33139.
3. Koczkowska M., Callens T., Chen Y., et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat*. 2020; 41(1): 299–315. doi: 10.1002/humu.23929.
4. Нейрофиброматоз I типа. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков и др.

В представленном клиническом случае в результате полногеномного секвенирования у пациента идентифицирован сложный вариант p.Ser1354Leufs*23, локализованный в 30-м экзоне гена *NF1*. Данная перестройка представляет собой делецию 8 нуклеотидов с инсерцией C, что с высокой вероятностью приводит к нарушению рамки считывания и вероятному синтезу нефункционального белка. Таким образом, данный вариант относится к категории вариантов с потерей функции (Loss-of-Function, LoF). Согласно базе данных Clinvar на март 2026 г., варианты LoF в гене *NF1* составляют около 77 % [7]. Клиническая картина у пациента полностью соответствует спектру проявлений, описанному для LoF-вариантов: множественные (>30) гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком», глиома зрительного нерва, подтвержденная нейровизуализацией, многоочаговое поражение головного мозга, задержка психо-речевого развития и гипотрофия.

Заключение

Идентифицированный вариант c.4060_4068delinsC приводит к клинической картине классического нейрофиброматоза I типа с прогрессирующей глиомой зрительного нерва. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза позволило не только верифицировать нозологию, но и отнести пациента к группе высокого риска развития опухолевых осложнений, что определяет необходимость строгого динамического наблюдения мультидисциплинарной командой.

M., 2023. 143 с. [*Neurofibromatosis type 1*. Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists, et al. Moscow, 2023. 143 p. (in Russian)]. [Internet]. [cited 26.03.2026]. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php>. (in Russian)].

5. Trovó-Marqui A.B., Tajara E.H. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genetics*. 2006; 70(1): 1–13. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x.

6. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(1): 1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.

7. ClinVar [Internet]. [cited 26.03.2026]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>.

Поступила/Received 21.04.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 26.05.2026

Принята к публикации/Accepted 10.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жалсанова Ирина Жаргаловна, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук; младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9882-3730. Researcher ID (WOS): X-7377-2018. Author ID (Scopus): 57207774844. ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Фонова Елизавета Алексеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): AAF-4294-2019. Author ID (Scopus): 57217150294. ORCID: 0000-0002-1338-5451.

Ербунова Дарья Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): LVS-2946-2024. ORCID: 0009-0004-3444-9460.

Петрова Валерия Викторовна, педиатр, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4400-994X.

Киреева Татьяна Николаевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7448-2016. Researcher ID (WOS): ABD-1630-2020. Author ID (Scopus): 56507034500. ORCID: 0000-0002-7255-5756.

Сейтова Гульнара Наримановна, кандидат медицинских наук, главный врач генетической клиники, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-8421-1416.

Зернов Николай Владимирович, кандидат биологических наук, специалист по биостатистике и анализу данных, ООО «Биотехнологический кампус» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9605-4867. Researcher ID (WOS): AAC-2707-2020. Author ID (Scopus): 57190218290. ORCID: 0000-0003-2391-481X.

Скрябин Николай Алексеевич, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук; научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; руководитель ЦКП «Медицинская геномика», Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3416-4105. Researcher ID (WOS): A-7862-2014. Author ID (Scopus): 54421211400. ORCID: 0000-0002-2491-3141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жалсанова Ирина Жаргаловна: анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы.

Фонова Елизавета Алексеевна: анализ полученных данных, редактирование текста.

Ербунова Дарья Николаевна: анализ полученных данных, редактирование текста.

Петрова Валерия Викторовна: редактирование текста.

Киреева Татьяна Николаевна: анализ полученных данных, редактирование текста.

Сейтова Гульнара Наримановна: редактирование текста.

Зернов Николай Владимирович: редактирование текста.

Скрябин Николай Алексеевич: концепция и дизайн исследования, редактирование 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

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (Регистрационный номер темы 125042105351-3).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 28.03.24).

Благодарности

Массовое параллельное секвенирование образцов выполнено Обществом с ограниченной ответственностью «Биотехнологический кампус» в рамках Национальной генетической инициативы «100 000 + Я».

ABOUT THE AUTHORS

Irina Zh. Zhalsanova, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; Junior Researcher, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): X-7377-2018. Author ID (Scopus): 57207774844. ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Elizaveta A. Fonova, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-4294-2019. Author ID (Scopus): 57217150294. ORCID: 0000-0002-1338-5451.

Daria N. Erbuova, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): LVS-2946-2024. ORCID: 0009-0004-3444-9460.

Valeria V. Petrova, MD, Pediatrician, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4400-994X.

Tatiana N. Kireeva, PhD, Research Scientist, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABD-1630-2020. Author ID (Scopus): 56507034500. ORCID: 0000-0002-7255-5756.

Gulnara N. Seitova, MD, PhD, Chief Physician of the Genetic Clinic, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8421-1416.

Nikolai V. Zernov, PhD, Biostatistics and Data Analysis Specialist, Biotech Campus LLC (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-2707-2020. Author ID (Scopus): 57190218290. ORCID: 0000-0003-2391-481X.

Nikolay A. Skryabin, MD, PhD, Head of the Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; Research Scientist, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; Head of the Center for Collective Use “Medical Genomics”, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7862-2014. Author ID (Scopus): 54421211400. ORCID: 0000-0002-2491-3141.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina Zh. Zhalsanova: analysis of the data obtained, writing the text, review of the literature.

Elizaveta A. Fonova: analysis of the obtained data, text editing.

Daria N. Erburova: analysis of the obtained data, text editing.

Valeria V. Petrova: text editing.

Tatiana N. Kireeva: analysis of the data obtained, text editing.

Gulnara N. Seitova: text editing.

Nikolai V. Zernov: text editing.

Nikolay A. Skryabin: concept and design of the study, text 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

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (Topic registration number 125042105351-3).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 28/03/2024).

Acknowledgments

Massively parallel sequencing of samples was performed by Biotechnology Campus, LLC, as part of the 100,000+Me National Genetic Initiative.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Комплексное лечение тяжелых проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у пациентки с уникальным вариантом NF1:c.240_241del(p.Y80fs). Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 159–165. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-159-165

For citation: Mustafin R.N. Comprehensive treatment of severe neurofibromatosis type 1 manifestations in the patient with NF1 mutation: c.240_241del(p.Y80fs). Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 159–165. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-159-165

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТКИ С УНИКАЛЬНЫМ ВАРИАНТОМ NF1:c.240_241del(p.Y80fs)

Р.Н. Мустафин

ФГБУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является аутосомно-доминантным опухолевым синдромом, характеризующимся выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Имеются данные о наличии гено-фенотипических корреляций при НФ1 с более выраженными проявлениями болезни при определенных мутациях в гене *NF1*. Поэтому имеет значение выявление пациентов со специфической мутацией и тяжелым фенотипом НФ1. **Цель исследования** – описать генетические и клинические особенности НФ1 и тактику лечения пациентки с тяжелыми проявлениями болезни и уникальной мутацией в гене *NF1*. **Материал и методы.** Осмотр девочки 10 лет со спорадическим случаем НФ1, рентгенологическое исследование, МРТ, забор образца крови с выделением ДНК и секвенированием гена *NF1*. **Результаты.** У пациентки идентифицирован уникальный патогенный вариант c.240_241del(p.Y80fs) в гене *NF1*, а также выявлены клинические проявления НФ1 в виде ретроцереbellлярной кисты головного мозга, плексиформной нейрофибромы бедра, сколиоза III степени и фиброзной дисплазии бедренной кости. Проведена успешная хирургическая коррекция сколиоза. Для лечения плексиформной нейрофибромы назначена таргетная терапия селуметинибом. **Заключение.** Выявленный вариант NF1:c.240_241del(p.Y80fs) ранее не был идентифицирован в научной литературе и отсутствует в базе данных ClinVar. Описаны особенности клинических проявлений НФ1, характеризующиеся тяжелым сочетанным поражением. Для лечения таких случаев НФ1 необходимо сочетание таргетной терапии с высокотехнологичными операциями.

Ключевые слова: ген *NF1*, гено-фенотипические корреляции, нейрофиброматоз 1-го типа, селуметиниб, сколиоз, хирургическая коррекция.

COMPREHENSIVE TREATMENT OF SEVERE NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 MANIFESTATIONS IN THE PATIENT WITH NF1 MUTATION: c.240_241del(p.Y80fs)

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University
3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant tumor syndrome characterized by marked polymorphism of clinical manifestations. There is evidence of genotypic correlations in NF1 with more pronounced manifestations of the disease with certain mutations in the *NF1* gene. Therefore, it is important to describe patients with a specific mutation and a severe NF1 phenotype. **Purpose of the study:** to describe the genetic and clinical features of NF1 and its treatment tactics in the patient with severe manifestations

of the disease and a unique mutation in the *NF1* gene. **Material and Methods.** A ten-year-old girl with a sporadic case of NF1 was examined, X-ray examination was performed, a blood sample was taken with DNA extraction and Sanger sequencing of the *NF1* gene. **Results.** The patient was identified to have a unique pathogenic variant c.240_241del(p.Y80fs) in the *NF1* gene, and the following clinical manifestations of NF1: retrocerebellar brain cyst, femur plexiform neurofibroma, grade 3 scoliosis, and femur fibrous dysplasia. Successful surgical correction of the scoliosis was performed. Targeted therapy with selumetinib was prescribed for femur plexiform neurofibroma treatment. **Conclusion.** The identified NF1 variant: c.240_241del(p.Y80fs) has not previously been described in the scientific literature and is not included in the ClinVar database. The clinical manifestations of NF1, characterized by severe combined lesions, have been described. Treatment of such cases of NF1 requires a combination of targeted therapy and high-tech surgery.

Key words: *NF1* gene, genotypic correlations, neurofibromatosis type 1, selumetinib, scoliosis, surgical correction.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутациями в гене супрессоре опухолей *NF1*, локализованном на 17q11.2. Частота встречаемости НФ1 среди новорожденных в мире составляет 1:2265 независимо от пола (от 1:497 до 1:3428) [1]. Ген *NF1* характеризуется большими размерами (состоит из 57 экзонов) и кодирует нейрофибромин, ингибирующий онкогены Ras [2]. Данный белок имеет сложную структуру и состоит из нескольких функциональных доменов, кодируемых строго определенными экзонами гена *NF1* [3]. К основным проявлениям НФ1 у большинства пациентов относятся пятна цвета «кофе с молоком» (CALM – café-au-lait macules), кожные и подкожные нейрофибромы [4]. У 30 % больных НФ1 развиваются плексиформные нейрофибромы (ПН) [5].

У 17 % (от 14 до 20 %) пациентов с НФ1 выявляют глиомы зрительных нервов [6], у 13 % – злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor), которые характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью от 16 до 62 % [7]. В связи с развитием тяжелых осложнений средняя продолжительность жизни у больных НФ1 на 8–15 лет короче, чем в общей популяции [1]. При этом НФ1 ассоциирован со значительно более высоким риском смертности от всех причин и онкопатологии в частности [7].

Для НФ1 характерны также неопухолевые поражения, главным образом опорно-двигательной системы (ОДС), значительно чаще встречающиеся, чем в общей популяции. Сколиоз обнаруживается у 27 % пациентов с НФ1. При дистрофических изменениях в позвонках, особенно с ранним началом деформации, развивается сколиоз тяжелой степени и требуется использование хирургических методов коррекции (спондилодез, метод растущих стержней). Наиболее часто поражается грудной отдел позвоночника [8]. Для лечения опухолевого синдрома при НФ1 в последние несколько лет в клинику внедрен ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы селуметиниб, назначаемый при наличии у пациентов неоперабельных ПН. Это обусловлено диффузным быстрым ростом ПН и высоким ри-

ском их злокачественного перерождения в MPNST. Согласно недавнему метаанализу, частота объективного ответа на данный препарат составляет 68 %, показатель контроля заболевания – 96,8 %, показатель прогрессирования болезни – 1,4 %, объединенный показатель улучшения – 75,3 % для боли и 77,8 % – для двигательных расстройств. Большинство нежелательных лекарственных реакций были легкими, главным образом в виде желудочно-кишечных расстройств [9].

Для подтверждения диагноза НФ1 проводят идентификацию мутаций в *NF1*, которые могут быть обнаружены в любом участке гена. Не существует горячих точек мутагенеза и мажорных вариантов *NF1*, поэтому для молекулярно-генетической диагностики болезни используется секвенирование [5, 10]. При отсутствии патогенных вариантов проводится метод MLPA для идентификации протяженных делеций локуса расположения гена *NF1* на 17 хромосоме [11]. В настоящее время в базе данных ClinVar представлено 16 730 герминальных вариантов, из них 4 823 классифицированы как патогенные, 6 036 – с неопределенным значением, 3 954 – вероятно доброкачественные, 1 215 – вероятно патогенные, 1 089 – с противоречивой классификацией, 302 – доброкачественные варианты в *NF1*.

В литературе имеются сведения о наличии генотипических корреляций при НФ1 [10]. Более тяжелые проявления опухолевого синдрома описаны у пациентов с протяженными делециями гена *NF1* [12]. Такие наблюдения составляют 5–11 % от всех случаев НФ1 и обусловлены влиянием ретроэлементов, расположенных в гене *NF1* и вблизи него, которые способствуют рекомбинациям между участками генома [13]. Появляется все больше сведений о влиянии определенных типов мутаций на фенотипические проявления НФ1. По данным систематического обзора от 2021 г., определены более мягкие проявления опухолевого синдрома при НФ1 у пациентов с in-frame делецией p.Met992del и с миссенс-вариантом p.Arg1809Cys, более тяжелые признаки наблюдаются при миссенс-мутациях кодонов p.844-848 (область расположения цистеин-серин богатого домена) [12]. Идентифицированы особенности проявлений НФ1 в зависимости от расположения мутации в отношении функцио-

Таблица/Table

**Праймеры, использованные для
секвенирования экзонов гена *NF1***

**Primers used for sequencing the exons of the *NF1*
gene**

№ п/п	Номер экзона/ Exon number	Последовательность праймера/ Primer sequence (5' – 3')
1.	2	atgattttcaatggcaagtaagt
2.	3	ataatctgggaggtaaaatgga
3.	4	ttcataatagaaaatgtttacag
4.	6	tttgggtttatgttaggtgtctt
5.	7	tattattatgaaggaagttagaa
6.	8	tgcccttgggtttttacatag
7.	9	atcgctatatttgaattctgtaga
8.	10	ttaaaggctttgttttctgtg
9.	11	ttggcttcattgttattactgag
10.	12	ttagaaagtcccgcacaaaag
11.	13	cctgagctctatgtctgatacc
12.	14	cttggtagccttttagcagtc
13.	15	aaatgtttgagtgagtcctct
14.	16	aatgccattcttatgtctggttat
15.	17	cttcaagttggggcatagagatt
16.	18	tctccacccttgactctc
17.	19	agtgtttggctttatcatttg
18.	20	acttggctgtagctgattgatg
19.	22	tctctaggggtctgtctt
20.	23	aatgccttctctttgtcta
21.	24	ttctggcttttatgtctgtgatag
22.	25	aagagggttatttgagggaagtg
23.	26	agttgatacggccttactatg
24.	27	aattactcagcaaggccatgta
25.	28	tttgggtttacattttgctactc
26.	29	atgtgcagggtgattgtctt
27.	30	ttgcacttggcctaattgtctgtat
28.	31	agagtttttatgcaagtttgacc
29.	32	ttatatttgggaagggttagaa
30.	33	aagccctccatatttgaatctt
31.	34	tgggtgctgtttacaatca
32.	36	cactgctaataatctttgtctttt
33.	38	tttggaaactataaggaaaaatcag
34.	39	ttttcccccgaattctttatgtta
35.	40	gaggcctcaggtaaaatagaat
36.	42	ttctgtcttactgttctcttat
37.	43	acttgcatggactgtgttat
38.	45	aattcattccgagattcagt
39.	49	ttaacctgccaccgttttc
40.	51	ttcttttagtgtattccattta
41.	52	tgatcacgttaattccctatcttg
42.	54	tctggggaatgtatattatgtttt

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.



Рис. 1. Крупные пигментные пятна у пациентки (повязка на оперативной ране после хирургической коррекции сколиоза).

Примечание: рисунок выполнен автором

Fig. 1. Large pigmented spots in the patient (dressing on a surgical wound after surgical correction of scoliosis).

Note: created by the author



Рис. 2. Плексиформная нейрофиброма правого бедра.

Примечание: рисунок выполнен автором

Fig. 2. Plexiform neurofibroma of the right thigh.

Note: created by the author

нальных доменов: в области PKC – 100 % развитие кожных и плексиформных нейрофибром, в CSRD – повышенный риск MPNST, в Sec14-PH – ассоциация со спинальными нейрофибромами, а также более частое развитие спинальных нейрофибром при сплайсинговых вариантах и высокий риск MPNST у пациентов с мутацией p.R1748* [14]. Описаны более выраженные проявления НФ1 вследствие миссенс-мутаций p.Arg1276 и p.Lys1423 [15]. Перечисленные данные свидетельствуют об актуальности изучения особенностей клинических проявлений НФ1 при специфических мутациях в гене *NF1*.

Цель исследования – описать генетические и клинические особенности НФ1 и тактику ее лечения у пациентки с уникальной мутацией в гене *NF1* с тяжелыми проявлениями болезни и ранней манифестацией.

Описание клинического случая

Проведен осмотр пациентки (девочка 10 лет) со sporadическим случаем НФ1 на приеме в Республиканском медико-генетическом центре Республики Башкортостан. Для проведения фотосъемки были использованы утвержденные юристом согласия, подписанные родителями пробаанда. Все исследования проведены с соблюдением норм биомедицинской этики и соответствуют стандартам GCP (Good Clinical Practice). Родители пациентки подписывали информационное согласие. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета. Для определения характера изменений ОДС использовалась рентгенография позвоночника и нижних конечностей, поражения головного мозга – МРТ. Молекулярно-генетическое исследование проведе-

но с помощью секвенирования ДНК, выделенного из образца крови.

Подготовка матриц для секвенирования включала очистку продуктов ПЦР от избытка праймеров, димеров и дезоксинуклеозидтрифосфатов путем ферментативной обработки экзонуклеазой (*ExoI*) и последующей очистки на колонках из сорбента Sephadex G50 фирмы Fine Chemicals AB (Унсала, Швеция). Определение нуклеотидных последовательностей проводили на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems) с использованием набора для флюоресцентного мечения DYEnamic™ ET согласно протоколу фирмы производителя [Amersham Pharmacia Biotech DYEnamic ET Terminator Cycle Sequencing Kit].

Для «прочтения» последовательности нуклеотидов использовали приложение BioEdit v.5.0.9. (1997–2001), а для анализа полученных сиквенсов – MegAlign из пакета программ DNASTar Inc (1993–2002). Проанализировано 42 экзона гена *NF1* с прилегающими интронными областями с использованием последовательностей праймеров (forwards) (таблица).

Таким образом, у пациентки со sporadическим (вновь возникшая мутация) случаем НФ1 отмечено наличие множественных крупных CALM и опухолей неправильной формы на правом бедре уже при рождении. В дальнейшем пятна и опухоль на бедре стали увеличиваться, достигнув к 10-летнему возрасту значительных размеров (рис. 1). С годами начали беспокоить боли в области опухоли правого бедра, которая была диагностирована как симптоматическая плексиформная нейрофиброма (на момент последнего осмотра длина опухоли 25 см, ширина – 10 см (рис. 2)). В связи с ухудшением зрения проведена МРТ головного мозга, определены

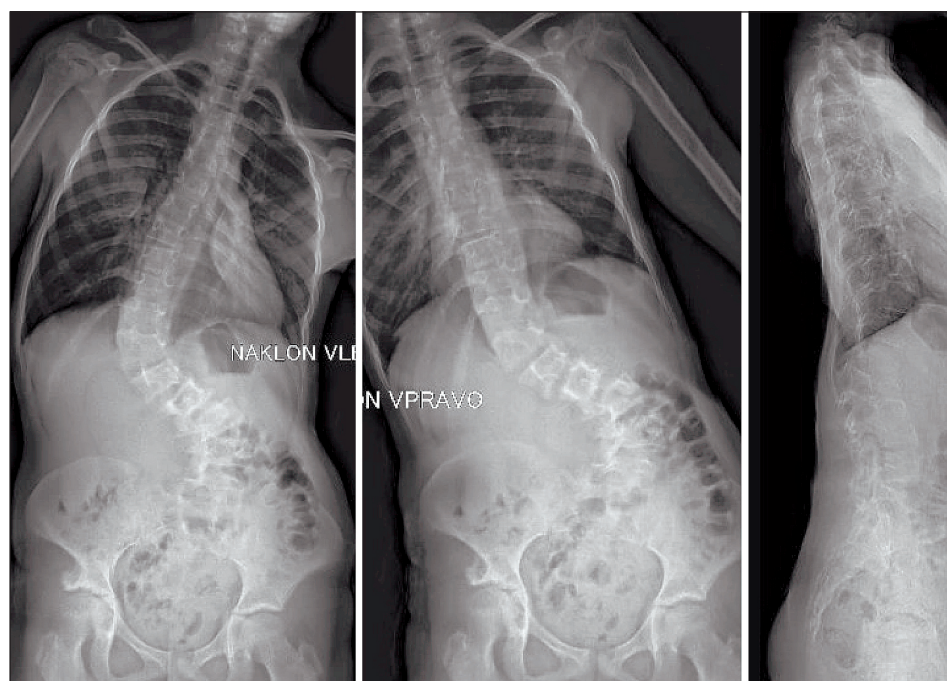


Рис. 3. Сколиоз III степени до оперативного лечения.

Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 3. Grade 3 scoliosis before surgery.

Note: created by the author

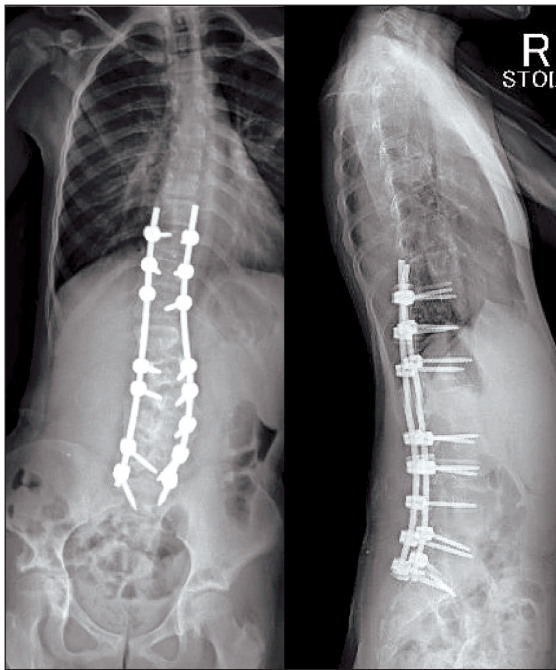


Рис. 4. Коррекция сколиоза после оперативного лечения. Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 4. Scoliosis correction after surgery.
Note: created by the author

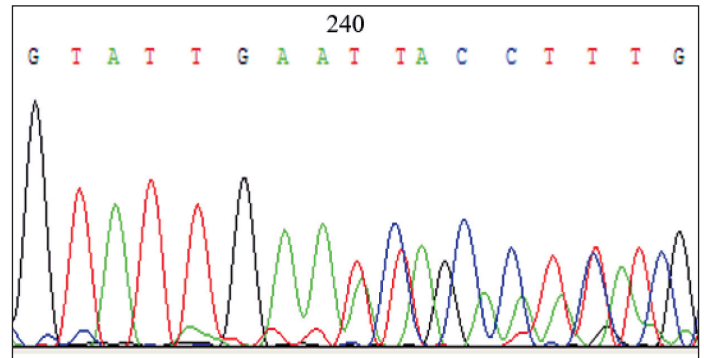


Рис. 5. Секвенограмма участка гена с обнаруженной мутацией. Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 5. Sequence diagram of the gene region containing the detected mutation. Note: created by the author

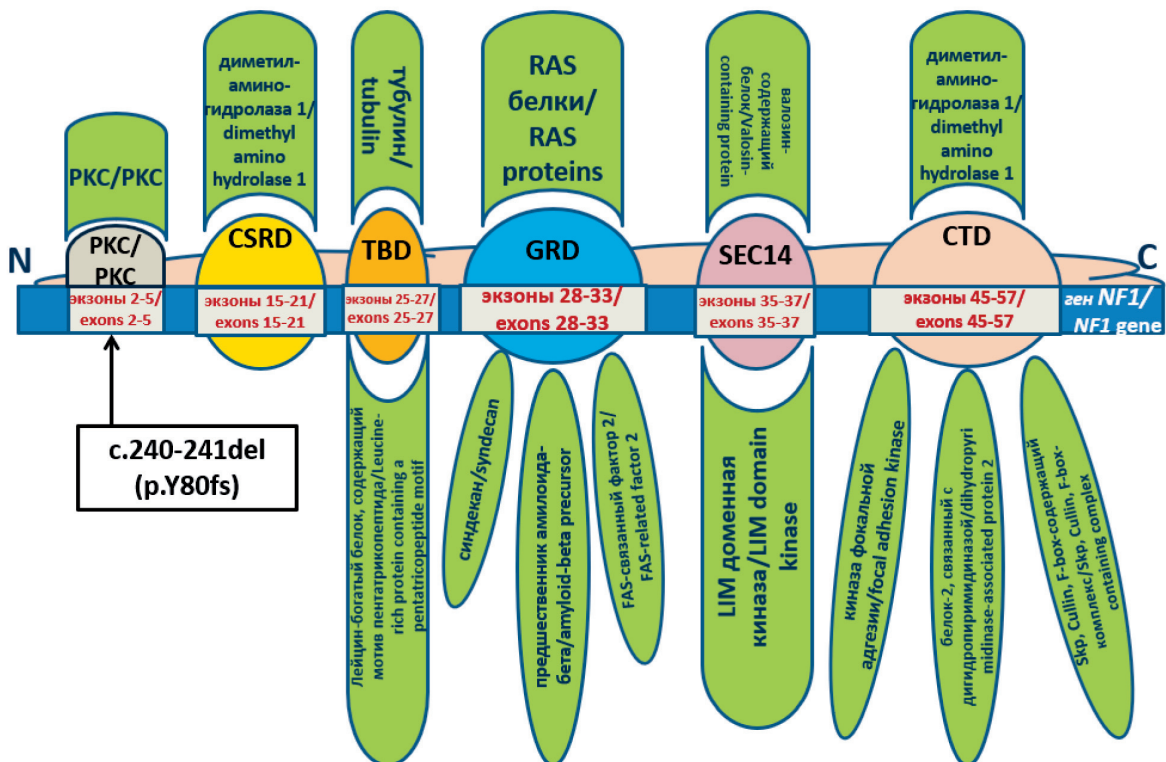


Рис. 6. Схема расположения функциональных доменов в белке нейрофибромине относительно идентифицированного варианта. Структура гена *NF1* и кодируемые данным геном функциональные домены нейрофибромнина: PKC – домен, связывающийся с протеинкиназой-C; CSRD – цистеин/серин богатый домен; TBD – тубулин-связывающий домен; GRD – GAP-связывающийся домен; Sec14-домен; CTD – C-концевой домен. Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 6. Schematic diagram of the arrangement of functional domains in the neurofibromin protein relative to the identified variant. The structure of the *NF1* gene and the functional domains of neurofibromin encoded by this gene: PKC is the protein kinase-C-binding domain; CSRD is the cysteine/serine rich domain; TBD is the tubulin-binding domain; GRD is the GAP-binding domain; Sec14 is the domain, and CTD is the C-terminal domain. Note: created e by the author

множественные очаги повышения интенсивности сигнала в базальных отделах и правой гемисфере мозжечка, диаметром до 4 мм, нижняя ретроцеребеллярная киста.

В связи со сколиозом III степени (рис. 3) в возрасте 10 лет пациентке проведена успешная хирургическая коррекция искривления с установлением металлоконструкции (рис. 4). В послеоперационном периоде отмечено улучшение функции дыхания. При объективном осмотре выявлено также укорочение левой нижней конечности на 1,5 см с признаками фиброзной дисплазии медиальной части верхней трети большеберцовой кости.

В результате проведенного секвенирования образца ДНК у пациентки идентифицирован патогенный вариант гена *NF1*:c.240_241del(p.Y80fs) (рис. 5), данные изменения не обнаружены у ее родителей, в связи с чем данный случай признан как спорадический в результате мутации *de novo*. Для лечения ПН пациентке назначена таргетная терапия селуметинибом.

Заключение

Идентифицированный патогенный вариант в гене *NF1*:c.240_241del(p.Y80fs) ранее не был описан в научной литературе и не представлен

в базе данных ClinVar, что свидетельствует об уникальности данного случая. Сдвиг рамки считывания и образование стоп-кодона в экзоне 3 гена *NF1* свидетельствует об очевидной патогенности выявленного варианта. Это связано с тем, что усечение белка в области экзона 3 гена *NF1* лишает его всех функциональных доменов (рис. 6) и приводит к полной инактивации. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей о более тяжелом течении НФ1 и развитии ПН при расположении мутаций в области РКС домена гена *NF1* [14]. Описанный случай свидетельствует об особенностях клинических проявлений НФ1, обусловленного патогенным вариантом в гене *NF1*:c.240_241del, с тяжелым поражением позвоночника, развитием плексиформной нейрофибромы и изменением головного мозга (патологические очаги и киста). Для лечения такой патологии необходимо использование не только таргетной терапии, но и высокотехнологичного хирургического вмешательства. Идентифицированный патогенный вариант типа сдвига рамки считывания *NF1*:c.240_241del(p.Y80fs) будет внесен в базу данных ClinVar для оценки особенностей течения болезни специалистами других стран.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee T.J., Chopra M., Kim R.H., Parkin P.C., Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18(1): 292. doi: 10.1186/s13023-023-02911-2.
2. Yao R., Yu T., Xu Y., Yu L., Wang J., Wang X., Wang J., Shen Y. Clinical Presentation and Novel Pathogenic Variants among 68 Chinese Neurofibromatosis 1 Children. *Genes (Basel).* 2019; 10(11): 847. doi: 10.3390/genes10110847.
3. Frayling I.M., Mautner V.F., van Minkelen R., Kallionpaa R.A., Aktaş S., Baralle D., Ben-Shachar S., Callaway A., Cox H., Eccles D.M., Ferkal S., Laduca H., Lázaro C., Rogers M.T., Stuenkel A.J., Summerour P., Varan A., Yap Y.S., Zehou O., Peltonen J., Evans D.G., Wolkenstein P., Upadhyaya M. Breast cancer risk in neurofibromatosis type 1 is a function of the type of NF1 gene mutation: a new genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 2019; 56(4): 209–19. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105599.
4. Saharafi P., Akar I., Ersoy-Evans S., Anlar B., Varan A., Vargel I., Cetin M., Ayter S. Assessment of Ecotropic Viral Integration Site 2B (EVI2B) Gene in Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Neurofibromatosis Type 1 NF1 Tumors. *Biochem Genet.* 2024; 62(2): 1263–76. doi: 10.1007/s10528-023-10480-z.
5. Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(3): 119–24. [Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(3): 119–24. (In Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124. EDN: WTIXDC.
6. Gkikas M.A., Nikolaidou A., Sandali A., Benekos K., Tsinopoulos I., Lamprogiannis L. Prevalence of optic pathway glioma in NF1: a systematic review and meta-analysis focused on MRI surveillance. *J AAPOS.* 2025; 29(6): 104701. doi: 10.1016/j.jaapos.2025.104701.
7. Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C., Puhaindran M.E. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type 1 (NF1): a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2024; 22(1): 14. doi: 10.1186/s12957-023-03296-z.
8. Wang D., Zhang B.H., Wen X., Chen K.H., Xiao H.T., Xu X.W., Li Q.F. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systemic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2024; 33(7): 2646–65. doi: 10.1007/s00586-024-08194-w.

9. Han Y., Li B., Yu X., Liu J., Zhao W., Zhang D., Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024; 271(5): 2379–89. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8.
10. Мустафин Р.Н. Атипичные формы и гено-фенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(4): 98–109. [Mustafin R.N. Atypical clinical manifestations and genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(4): 98–109. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109. EDN: EMRWCL.
11. Tsipl M., Poulou M., Fylaktou I., Kosma K., Tsoutsou E., Pons M.R., Kokkinou E., Kitsiou-Tzeli S., Fryssira H., Tzetzis M. Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identified through NGS and MLPA. *J Neurol Sci.* 2018; 395: 95–105. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.006.
12. Bettegowda C., Upadhyaya M., Evans D.G., Kim A., Mathios D., Hanemann C.O.; REiNS International Collaboration. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis and Their Potential Clinical Use. *Neurology.* 2021; 97(7 Suppl 1): S91–S98. doi: 10.1212/WNL.0000000000012436.
13. Мустафин Р.Н. Перспективы эпигенетических исследований нейрофиброматоза 1-го типа. *Сибирский онкологический журнал.* 2025; 24(5): 128–39. [Mustafin R.N. Prospects for epigenetic research in neurofibromatosis type 1. *Siberian Journal of Oncology.* 2025; 24(5): 128–39. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-128-139. EDN: UNKTPP.
14. Zhu B., Zheng T., Wang W., Gu Y., Wei C., Li Q., Wang Z. Genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study from a large Chinese cohort. *J Neurol.* 2024; 271(4): 1893–900. doi: 10.1007/s00415-023-12127-w.
15. Pacot L., Blok M., Vidaud D., Fertitta L., Laurendeau I., Coustier A., Maillard T., Barbance C., Parfait B.; NF-France network; Wolkenstein P., Pasmant E. Refined genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 patients with NF1 point variants. *J Med Genet.* 2025; 62(12): 783–93. doi: 10.1136/jmg-2025-110783.

Поступила/Received 03.02.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 08.06.2026

Принята к публикации/Accepted 11.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4810-2535. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

ВКЛАД АВТОРА

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, работа с графическим материалом, написание статьи.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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: 09.12.25).

ABOUT THE AUTHOR

Rustam N. Mustafin, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Rustam N. Mustafin: development of the concept of scientific work, collection and processing of data, working with graphic material, writing of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declares that he has no conflict of interest.

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 09/12/2025).

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЕВГЕНИЯ НАУМОВИЧА ИМЯНИТОВА



11 мая 2026 г. исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту Российской академии наук Евгению Наумовичу Имянитову.

Е.Н. Имянитов родился в 1966 г. в г. Ленинграде. В 1983 г. поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт им. И.П. Павлова, в 1989 г. получил диплом с отличием по специальности «лечебное дело». С 1989 г. работает в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург).

В 1992 г. окончил аспирантуру и защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «онкология» и «биохимия», в 2001 г. – докторскую диссертацию по этим же специальностям. С 2004 г. – профессор, с 2016 г. – профессор РАН, с 2016 г. – член-корреспондент РАН. Проходил научные стажировки в отечественных и зарубежных медицинских учреждениях.

С 2005 г. проф. Е.Н. Имянитов возглавляет лабораторию молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, с 2007 г. – отдел биологии опухолевого роста. Помимо этого, он руководит кафедрой медицинской генетики в Санкт-Петербургском педиатрическом медицинском университете и является профессором кафедры онкологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Основные работы Е.Н. Имянитова относятся к области молекулярной патологии и молекулярной медицины. В частности, он внес значительный вклад в изучение патогенеза опухолей, механизмов развития наследственных заболеваний, молекулярных мишеней различных лекарственных препаратов и т.д. В результате масштабных экспериментов получены новые сведения о молекулярных портре-

тах новообразований легкого, молочной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, желчевыводящих путей, соединительной ткани и т.д. Проанализирована роль интегральных характеристик генома в формировании фенотипа опухолей. Изучены процессы, ассоциированные с динамикой концентрации циркулирующей опухолевой ДНК в периферической крови у онкологических больных.

Исследования, выполняемые Е.Н. Имянитовым, отличает выраженная трансляционная направленность. Под его руководством выявлены молекулярные маркеры, позволяющие осуществлять персонализированный подбор противоопухолевой терапии. В серии проспективных клинических испытаний показано, что комбинированное использование цисплатина и митомидина является предпочтительным методом лечения BRCA1-ассоциированных опухолей. Примечательно, что у некоторых пациентов с BRCA1-мутированным раком яичника под воздействием этой терапии наблюдалась полная элиминация опухолевых клеток, свидетельствующая об излечении от запущенной стадии онкологического заболевания. Предложен новый подход к эффективному лечению редкой разновидности наследственных карцином толстой кишки, т.н. MUTYH-ассоциированного колоректального рака. Продemonстрировано, что эти новообразования отличаются повышенным числом соматических мутаций, выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Установлено, что сочетанное применение МЕК-ингибиторов и гидроксихлорохина может приводить к регрессу опухолей, содержащих мутации в генах семейства RAS. Работы в этом направлении имеют

несомненную актуальность: RAS-мутированные опухоли являются самой частой молекулярной разновидностью карцином, при этом в настоящее время не существует универсальных ингибиторов активированных RAS-белков. Предложены новые клинические показания для использования хорошо известного ингибитора VEGF – препарата бевацизумаб.

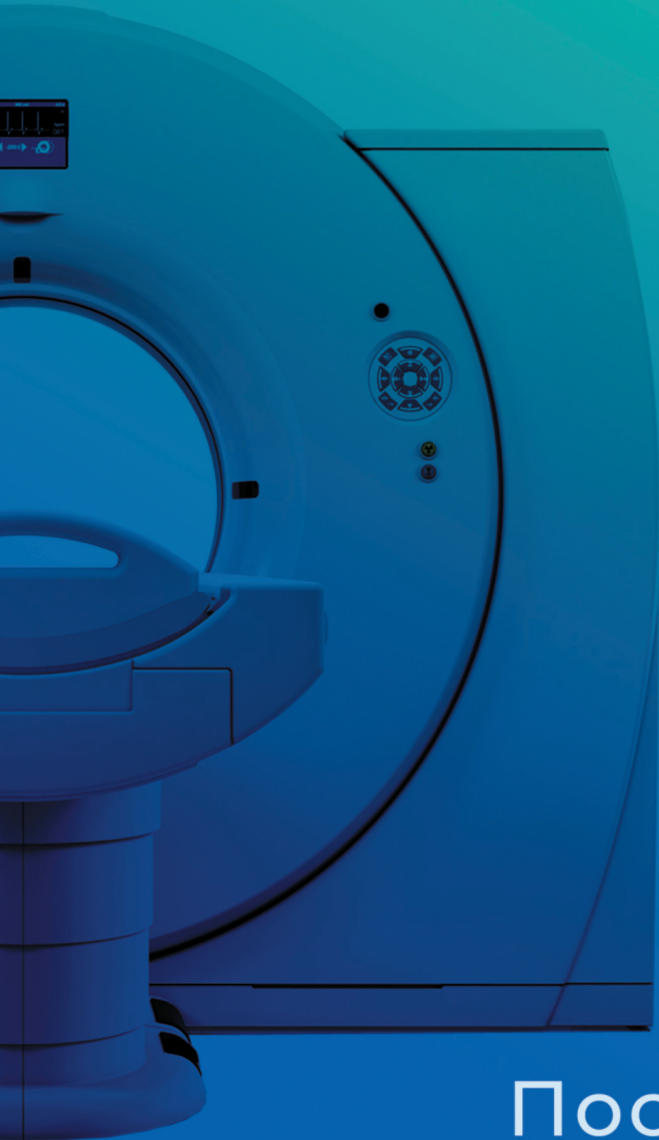
Под руководством Е.Н. Имянитова осуществлены исследования, посвященные различным аспектам молекулярной эпидемиологии и клинической манифестации социально значимых медико-генетических заболеваний: наследственного рака молочной железы и яичника, синдрома Линча, наследственного полипоза толстой кишки, туберозного склероза, атаксии-телеангиэктазии, первичных иммунодефицитов и т.д. Выполнены работы, направленные на анализ этнических особенностей наследственных заболеваний у представителей различных народностей нашей страны. Установлено, что такие тяжелейшие патологии, как синдром Блума, могут протекать практически бессимптомно – эти наблюдения свидетельствуют о существовании биологических механизмов компенсации даже абсолютно фатальных мутаций. Е.Н. Имянитов предложил ряд новых методов молекулярно-генетического анализа биологического материала. Полученные результаты не только представляют ценность для фундаментальной науки, но и способствуют организации ранней диагностики и скрининга наследственных патологий у нас в стране.

Е.Н. Имянитов возглавляет референс-центр патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследования, а также является руководителем отдела биологии опухолевого роста в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). Помимо научной деятельности, выполняет лечебно-диагностическую работу в отношении пациентов с онкологическими и медико-генетическими заболеваниями. Активно занимается научно-педагогической работой, в частности, возглавляет кафедру медицинской генетики в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, а также регулярно проводит семинары для практикующих врачей-онкологов.

Е.Н. Имянитов является автором более 900 печатных работ, из них более 500 статей опубликовано в международных научных журналах из зарубежных баз данных Web of Science и Scopus. Под руководством Е.Н. Имянитова защищено 9 докторских и 42 кандидатские диссертации.

За многолетний добросовестный труд Евгений Наумович Имянитов удостоен нагрудного знака «Отличник здравоохранения» (2016), медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2017), почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2018), медали «За выдающиеся заслуги в области медицинской генетики» (2020), а также почетной грамоты Губернатора Санкт-Петербурга и благодарности Комитета по науке и высшей школе (2026).

Сотрудники Научно-исследовательского института онкологии и редколлегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Евгения Наумовича Имянитова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и успешной реализации всех творческих планов.



NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru