

ISSN 0507-3758 (Print)
ISSN 2949-4915 (Online)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА



150 ЛЕТ

1 – 2026

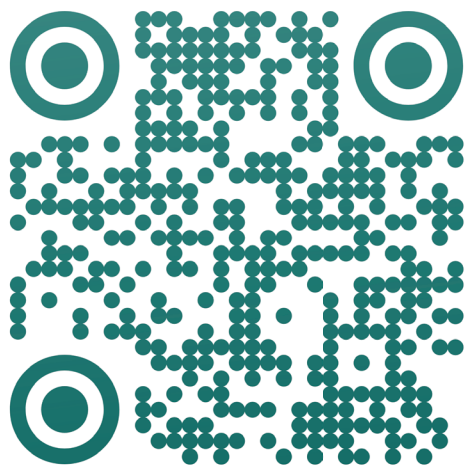
TOM 72 VOL. 72

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

1-4 ИЮЛЯ 2026 ГОДА
XII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2026»

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
ГОСТИНИЦА «ПРИБАЛТИЙСКАЯ»

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

1
ТОМ 72
2026

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии» — официальное рецензируемое издание ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований и борьбе с ними.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория K1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, «Белый список» научных журналов, SCOPUS.

Журнал в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)



УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

БЕЛЯЕВ А.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5580-4821

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4305-6691

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Арсеньев А.И., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Артемяева А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Багненко С.С., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Новик А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Новиков С.Н., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967

Филатова Л.В. (контроль текстового заимствования), д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Бабаев В.А., к.ф.-м.н., Университет Любека (Любек, Германия), orcid.org/0009-0000-3040-3888

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Кабулов М.К., д.м.н., проф., Каракалпакстанский медицинский институт Минздрава РУз (Нукус, Республика Узбекистан), orcid.org/0009-0007-3611-4586

Кайдарова Д.Р., акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Канаев С.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Кудайбергенова И.О., д.м.н., проф., КГМА имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Куннуммал М., д.м.н., проф., Керальский университет медицинских наук (Триссур, Индия), orcid.org/000-0008-4322-7269

Лазарев А.Ф., д.м.н., проф., АГМУ (Барнаул, Россия), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Лемехов В.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/

Манукян Н.В., проф., НЦО имени В.А. Фаранджяна (Ереван, Республика Армения)

Мерабишвили В.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Поляков С.Л., д.м.н., проф., РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, Республика Беларусь), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Порханов В.А., академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), orcid.org/0000-0003-0572-1395

Семиглазов В.Ф., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Урманчиева А.Ф., д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Хасанов Р.Ш., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., РОНЦ (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ашрафян Л.А., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Барчук А.А., к.м.н., МАИР (Лион, Франция), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Берлев И.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6937-2740

FOUNDER

The FSBI «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia

EDITOR-IN-CHIEF

BELYAEV A.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5580-4821

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazova T.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4305-6691

SCIENTIFIC EDITORS

Arseniev A.I., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Artemyeva A.S., PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Bagnenko S.S., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Novik A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Novikov S.N., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967

Filatova L.V. (Editor of Originality & plagiarism), DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Babaev V.A., Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), orcid.org/0009-0000-3040-3888

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Kabulov M.K., DSc Med., Prof., Karakalpakstan Medical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Nukus, Uzbekistan), orcid.org/0009-0007-3611-4586

Kaidarova D.R., Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Kanaev S.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Kunnummal M., DSc Med., Prof., Kerala University of Health Sciences, (Thrissur, Indian), orcid.org/000-0008-4322-7269

Lazarev A.F., DSc Med., Prof., ASMU (Barnaul, Russia) orcid.org/0000-0003-1080-5294

Lemekhov V.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg)

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. Fanarjyan (Yerevan, Armenia)

Merabishvili V.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Porkhanov V.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), orcid.org/0000-0003-0572-1395

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Trofimova T.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., NWSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Khasanov R.Sh., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Huseinzoda Z.H., DSc Med., NCRC (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895

EDITORIAL BOARD

Ashrafyan L.A., Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Bagnenko S.F., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Baldueva I.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Barchuk A.A., PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Berlev I.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Вальков М.Ю., д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), orcid.org/0000-0003-3230-9638

Владимирова Л.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Гафтон Г.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Горошинская И.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Дженкова Е.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Иванов А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Иванов С.А., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Имянитов Е.Н., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Карачун А.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Комаров Ю.И., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Крживицкий П.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Криворотко П.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Кулева С.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Левченко Е.В., чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Литвяков Н.В., д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Малек А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Моисеенко В.М., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Омельяновский В.В., д.м.н., проф., ЦЭКМП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Орлова Р.В., д.м.н., проф., СПбГУ (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Панченко А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Петров С.Б., д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Полторацкий А.Н., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Прохоров Г.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Раджабова З.А.-Г., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ратников В.А., д.м.н., проф., СЗОНК им. Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Семиглазов В.В., д.м.н. проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦРП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Стилиди И.С., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493

Топузов Э.Э., д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ульрих Е.А., д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Хатков И.Е., акад. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Чойзонзон Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Шавловский М.М., д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Шихлярова А.И., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Busko E.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Valkov M.Yu., DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), orcid.org/0000-0003-3230-9638

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Gafon G.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Goroshinskaya I.A., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Granov D.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Dzhenkova E.A. DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Ivanov A.M. Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Ivanov S.A., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Imyanitov E.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Kaprin A.D., Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Karachun A.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Komarov Yu.I., PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Krzhivitskiy P.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Krivorotko P.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Kuleva S.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Levchenko E.V., Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Litviakov N.V., DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Malek A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Moiseenko V.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Omelyanovskiy V.V., DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Orlova R.V., DSc Med., Prof., SPBU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Panchenko A.V., Dsc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Petrov S.B., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Poltoratsky A.N. PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Prokhorov G.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Radzhabova Z.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ratnikov V.A., DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after I.G. Sokolov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Reshetov I.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Rubtsova N.A., DSc Med., P.A. Herzen MORC (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Semiglazov V.V., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Solodkiy V.A., Acad. of RAS, Prof., RSCRR (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493

Topuzov E.E., DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ulrikh E.A., DSc Med., Prof., Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Khatkov I.E., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Choyzonzon E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Shavlovsky M.M., DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Shikhlyarova A.I., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ (категория К1), в «Белый список» — Единый государственный перечень научных изданий (уровень 1), индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» — 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru

Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора: И.М. Быкова

Редактор: Е.Д. Герасимова

Корректор: А.С. Комарова

Переводчик: А.Ю. Токарева

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 639. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 10.03.2025

Дата выхода в свет: 11.03.2025

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,
СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

© АННМО «Вопросы онкологии»

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, to the “White List” — Unified State List of Scientific Publications (level 1), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

Publisher office adress: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

Editor E.D. Gerasimova

Proofreader A.S. Komarova

Translator A.Yu. Tokareva

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru/> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.

Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 639. The circulation is 100 copies

Signed to print: 10.03.2026

Published by: 11.03.2026

Printed in «LADOGA PRINT»,
St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

© ANSMO «Questions of Oncology»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования	ORIGINAL ARTICLES Clinical research
Курбанова М.Б., Амосова В.А., Фролова М.А., Денчик Д.А. Байчоров Э.А., Стилиди И.С., Петровский А.В. Возможности применения БСЛУ у больных раком молочной железы стадии cT4N0-1M0 (ycN0) после неoadъювантного лекарственного лечения	9 Kurbanova M.B., Amosova V.A., Frolova M.A., Denchik D.A., Baichorov E.A., Stilidi I.S., Petrovsky A.V. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with stage cT4N0-1M0 (ycN0) after neoadjuvant systemic therapy
Хакимова Г.Г., Решетов И.В., Зикийходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы с cN0-pN0 с и без выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла	17 Khakimova G.G., Reshetov I.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Khakimova Sh.G. Comparative analysis of long-term outcomes in patients with cN0-pN0 breast cancer treated with and without sentinel lymph node biopsy
Ратова Е.И., Болотина Л.В., Каприн А.Д. Частота полного патоморфологического ответа и клинико-патоморфологические предикторы у пациенток с тройным негативным раком молочной железы после платиносодержащей неoadъювантной терапии	24 Ratova E.I., Bolotina L.V., Kaprin A.D. Frequency of pathological complete response and clinicopathological predictors in patients with triple-negative breast cancer following platinum-based neoadjuvant chemotherapy
Ali I.H., Lafta F.M. The Oncogenic Influence of PIM1, Leptin and IL20 in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients	35 Али И.Х., Лафта Ф.М. Онкогенное влияние PIM1, лептина и IL20 у пациенток с впервые выявленным раком молочной железы
Борщевский В.Г., Безменко А. А., Захаров И.С., Леонова О.Н., Орлова Р.В., Топузов Э.Э., Соломко Д.В., А.А.Сидорук, Космынина Т.С., Филищенко Я.О., Ульрих Е.А. Спектр осложнений, возникающий на фоне лекарственного лечения рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных пациенток	42 Borshevsky V.G., Bezmenko A.A., Zakharov I.S., Leonova O.N., Orlova R.V., Topuzov E.E., Solomko D.V., Sidoruk A.A., Kosmyrnina T.S., Filishenko Y.O., Ulrikh E.A. The spectrum of complications during medical treatment of cervical cancer in women with HIV
Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Бохян В.Ю., Рослякова А.А., Евдокимова Е.В., Гаджиева К.Р., Мартынова О.А., Колобанова Е.С., Стилиди И.С. Проспективное исследование фазы II по стандартизации режима приема митотана в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения аденокортикального рака	53 Zhulikov Ya.A., Artamonova E.V., Kovalenko E.I., Bokhian V.Yu., Roslyakova A.A., Evdokimova E.V., Gadzhieva K.R., Martynova O.A., Kolobanova E.S., Stilidi I.S. Prospective phase II study to standardize the regimen of mitotane in combination with platinum-containing chemotherapy in the first line of treatment for adrenocortical cancer
Qadam I.Kh., Kaygin P., Dirican O., Bozkurt Ö.F., Şimşek G.G., Husseini A.A., Baydar S.Y., Ögüt S., Oğuztüzün S.. Expression and Clinical Relevance of p53 and BCL-2 in Bladder Cancer	63 Кадам И.К., Кайгын П., Дириджан О., Бозкурт О.Ф., Шимшек Г.Г., Хуссейны А.А., Байдар С.Е., Огют С., Огузтюзюн С. Экспрессия и клиническая значимость p53 и BCL-2 при раке мочевого пузыря
Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Григоренко В.А., Пикушин И.С., Никифоров А.А. Значение полиморфизма гена в развитии рака желудка	71 Kulikov E.P., Mertsalov S.A., Grigorenko V.A., Pikushin I.S., Nikiforov A.A. The significance of gene polymorphisms in gastric cancer development

Бакиров Н.Д., Исакова Ж.Т., Тайлаков Б.Б., Кипень В.Н., Тойгонбеков А.К., Омурбаев Э.Э., Рамалданов Р.А., Айтбаев К.А.

Ассоциации полиморфизмов генов репарации ДНК ERCC1 (rs11615 и rs3212986) и ERCC2 (rs13181) с риском развития рака желудка в Кыргызской популяции

Скоропад В.Ю., Гриневич В.Н., Миронова Д.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Прогностическое значение полного морфологического ответа опухоли после неoadъювантной терапии у больных местнораспространенным раком желудка

Семенов Н.Н., Жукова Л.Г., Зарьянов Д.А.

Адъювантная химиотерапия протоковой аденокарциномы поджелудочной железы режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX: нежелательные явления и отдаленные результаты

Мочалова А.С., Варламова С.Е.

Комплексная физическая реабилитация пациентов с почечноклеточным раком на фоне иммунотерапии

Бортникова Е.Г., Крутов А.А., Каспаров Б.С., Вагайцева М.В., Джалилова А.А., Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Зиновьев Г.В., Ковлен Д.В.

Промежуточные результаты исследования особенностей проявлений фантомно-болевого синдрома у пациентов различного возраста после ампутации конечностей по поводу злокачественных новообразований

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

Муртазин А.И., Преображенская Е.В., Иевлева А.Г., Митин Н.П., Алексахина С.Н., Шестакова А.Д., Иванцов А.О., Венина А.Р., Кайдун П.И., Михеев Д.В., Ергян С.М., Юрин Р.И., Левченко Н.Е., Хандогин Н.В., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н.

Чувствительность тканевых эксплантов KRAS-мутированных карцином легкого к комбинированному воздействию ингибиторов киназы MEK (траметиниб) и аутофагии (гидроксихлорохин)

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Наталенко С.А., Орлова Р.В., Кутукова С.И., Беляк Н.П., Малышев С.М., Ксанаева Л.А., Грудников А.А.

Оптимизированный подход в ранней диагностике оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

77

Bakirov N.D., Isakova J.T., Tailakov B.B., Kipen V.N., Toigonbekov A.K., Omurbaev E.E., Ramaldanov R.A., Aitbaev K.A.

Associations of ERCC1 (rs11615, rs3212986) and ERCC2 (rs13181) DNA repair gene polymorphisms with gastric cancer risk in a Kyrgyz population

87

Skoropad V.Yu., Grinevich V.N., Mironova D.Yu., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

Prognostic significance of the complete morphological response following neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer

97

Semenov N.N., Zhukova L.G., Zaryanov D.A.

Adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma with GEMCAP and mFOLFIRINOX regimens: adverse events and long-term outcomes

108

Mochalova A.S., Varlamova S.E.

Comprehensive physical rehabilitation of patients with renal cell carcinoma undergoing immunotherapy

116

Bortnikova E.G., Krutov A.A., Kasparov B.S., Vagaytseva M.V., Dzhaliilova A.A., Kondrateva K.O., Semiglazova T.Yu., Zinovev G.V., Kovlen D.V.

Interim findings on phantom limb pain syndrome features across age groups following limb amputation for malignancy

ORIGINAL ARTICLES Experimental research

123

Murtazin A.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Mitin N.P., Aleksakhina S.N., Shestakova A.D., Ivantsov A.O., Venina A.R., Kaidun P.I., Mikheev D.V., Ergnjan S.M., Yurin R.I., Levchenko N.E., Khandogin N.V., Mamontov O.Yu., Lopushanskaya O.O., Levchenko E.V., Imyanitov E.N.

Sensitivity of KRAS-mutated non-small cell lung cancer to a combination of MEK kinase inhibitor (trametinib) and autophagy inhibitor (hydroxychloroquine) in a tissue explant model

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

134

Natalenko S.A., Orlova R.V., Kutukova S.I., Malyshev S.M., Beliak N.P., Ksanaeva L.A., Grudnikova A.A.

An optimized approach for early detection of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in metastatic colorectal cancer patients

ДИСКУССИИ		DISCUSSIONS
Мироненко О.Н., Самойленко И.В., Ахметьянова А.Е., Румянцев А.А., Трякин А.А., Сапожников К.В., Токачева Д.Г., Петровский А.В., Федянин М.Ю. Письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01»	144	Mironenko O.N., Samoylenko I.V., Akhmetianova A.E., Rumyantsev A.A., Tryakin A.A., Sapozhnikov K.V., Tokacheva D.G., Petrovsky A.V., Fedyanin M.Yu. Letter to the editor regarding the article “Use of autologous dendritic cell vaccine CaTeVac in melanoma patients: Final results of the DENDRON-01 study”
Нехаева Т.Л., Новик А.В., Ефремова Н.А., Давыденко Б.Н., Балдуева И.А. Ответ на письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно- клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01»	149	Nekhaeva T.L., Novik A.V., Efremova N.A., Davydenko B.N., Baldueva I.A. Reply to the letter to the editor regarding: “The autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: Final results of the DENDRON-01 study”
Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Новые аспекты молекулярной диагностики рака предстательной железы	154	Imyanitov E.N., Iyevleva A.G. Novel aspects of molecular diagnostics in prostate cancer
Sindudevi J., Kavitha G.M. Enhanced residual osteosarcoma detection using deep learning and formularization techniques on histopathological images	159	Синдудеви Дж., Кавита Г.М. Усовершенствованное выявление резидуальной остеосаркомы с помощью методов глубокого обучения и формализации на гистопатологических изображениях
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE
Рязанов В.В., Багненко С.С., Садыкова Г.К., Куценко В.П., Оносовская А.Н., Ковалева Д.Д. Клинический случай капошиформной гемангиоэндотелиомы с синдромом Казабаха — Меритта: трудности диагностики и лечения	170	Ryazanov V.V., Bagненко S.S., Sadykova G.K., Kutsenko V.P., Onosovskaya A.N., Kovaleva D.D. A clinical case report of Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges
Дорохова Д.Д., Шатохина М.Г., Плахотина Н.А., Труфанов Г.Е. Диагностический алгоритм метастазов BRAF V600E-ассоциированной беспигментной меланомы головного мозга и мозговых оболочек без выявленного первичного очага (клинический случай)	177	Dorokhova D.D., Shatokhina M.G., Plakhotina N.A., Trufanov G.E. Diagnostic algorithm for brain and leptomeningeal metastases of BRAF V600E-associated amelanotic melanoma with an unknown primary site (clinical case report)
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Тимошкина Н.Н., Тюрина С.В. Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи: перспективы прецизионной терапии (обзор литературы)	182	Lyanova A.A., Vladimirova L.Y., Timoshkina N.N., Tyurina S.V. Molecular genetic features of squamous cell carcinoma of the head and neck: prospects for precision therapy (literature review)
Мустафин Р.Н. Роль LINE-ретроэлементов в развитии рака молочной железы	193	Mustafin R.N. The role of LINE retroelements in breast cancer development Rustam N. Mustafin. The role of LINE retroelements in breast cancer development

Киева И.Н., Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Алимов В.А. Радиомический анализ МР-изображений в предоперационном стадировании рака эндометрия: обзор литературы	203	Kieva I.N., Rubtsova N.A., Novikova E.G., Alimov V.A. Radiomic analysis of MRI for preoperative staging of endometrial cancer: A literature review
Чернина В.Ю., Мелдо А.А., Гомболевский В.А., Вальков М.Ю. Роль компьютерной томографии в прогнозировании сердечно-сосудистой смертности у больных раком легкого: систематическое обзорное исследование литературы по методологии <i>scoping review</i>	216	Chernina V.Yu., Meldo A.A., Gombolevskiy V.A., Valkov M.Yu. The Role of Computed Tomography in Predicting Cardiovascular Mortality in Lung Cancer Patients: A Systematic Literature Review Using the Scoping Review Methodology
ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ		HISTORY OF ONCOLOGY
Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М. К 130-летию со дня рождения академика Александра Ивановича Сереброва	228	Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., Belyaev A.M. On the 130th Anniversary of the Birth of Academician Alexander I. Serebrov
Библиографический указатель статей, опубликованных в 2025 году Именной указатель	237	Bibliographic index of articles published in 2025 Name index



© М.Б. Курбанова¹, В.А. Амосова¹, М.А. Фролова¹, Д.А. Денчик¹,
Э.А. Байчоров², А.В. Петровский^{1,3}, И.С. Стилиди¹

Возможности применения БСЛУ у больных раком молочной железы стадии cT4N0-1M0 (ycN0) после неoadъювантного лекарственного лечения

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

© Mavzuna B. Kurbanova¹, Viktoriia A. Amosova¹, Mona A. Frolova¹, Danila A. Denchik¹,
Elbrus A. Baichorov², Ivan S. Stilidi¹, Aleksander V. Petrovsky^{1,3}

Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Stage cT4N0-1M0 (ycN0) After Neoadjuvant Systemic Therapy

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, the Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

Введение. Биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) является стандартом диагностики при раннем раке молочной железы (РМЖ), однако ее роль у пациенток с местнораспространенными формами (cT4N0-1) после неoadъювантной лекарственной терапии (НАЛТ) остается предметом дискуссий.

Цель. Оценка диагностической точности выполнения БСЛУ у больных РМЖ стадии cT4N0-1M0 (ycN0) после неoadъювантного лекарственного лечения.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 63 пациентки с РМЖ стадии cT4N0-1M0, получившие НАЛТ с последующей мастэктомией с БСЛУ и аксиллярной лимфодиссекцией (АЛД). Для идентификации сторожевых лимфатических узлов (ЛУ) использовался радиоизотопный метод (^{99m}Tc-Нанотоп). Оценивались частота обнаружения сигнальных ЛУ, уровень ложноотрицательных результатов (ЛОР), чувствительность и отрицательное прогностическое значение.

Результаты. Частота идентификации сторожевых ЛУ составила 95 % (60/63). Метастатическое поражение выявлено в 38,3 % случаев (23/60). Частота ЛОР — 5,6 % (четыре случая), чувствительность — 85 %, отрицательная прогностическая ценность — 90 %. Полный патоморфологический ответ (pCR) достигнут у 24 % пациенток, наиболее часто — при HER2-позитивном подтипе (63 %). При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что при увеличении количества удаленных ЛУ уменьшается частота ЛОР. При одном удаленном ЛУ у семи пациенток ЛОР зарегистрирован в трех случаях (42 %), а при трех удаленных ЛУ (29 пациенток) — всего один ЛОР (3 %) ($p = 0,012$).

Заключение. БСЛУ радиоизотопным методом демонстрирует высокую диагностическую точность у пациенток с РМЖ cT4N0-1 после НАЛТ, что позволяет рассматривать ее как альтернативу АЛД при условии удаления не менее трех СЛУ.

Introduction. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the standard of care for axillary staging in early breast cancer (BC). However, its role in patients with locally advanced disease (cT4N0-1) following neoadjuvant systemic therapy (NAST) remains debatable.

Aim. To evaluate the diagnostic accuracy of SLNB in patients with stage cT4N0-1M0 (ycN0) BC after NAST.

Materials and Methods. This prospective study included 63 patients with stage cT4N0-1M0 BC who underwent NAST followed by mastectomy with SLNB and completion axillary lymph node dissection (ALND). Sentinel nodes were identified using a radioisotope method (^{99m}Tc-Nanotop). The study assessed the sentinel lymph node detection rate, false-negative rate (FNR), sensitivity, and negative predictive value.

Results. The sentinel lymph node detection rate was 95 % (60/63). Metastatic involvement was identified in 38.3 % of cases (23/60). The FNR was 5.6 % (4 cases), sensitivity was 85 %, and negative predictive value was 90 %. A pathological complete response (pCR) was achieved in 24 % of patients, most frequently in the HER2-positive subtype (63 %). Univariate regression analysis revealed that the FNR decreased as the number of lymph nodes removed increased. When a single lymph node was removed (7 patients), the FNR was 42 % (3 cases). In contrast, when three lymph nodes were removed (29 patients), the FNR was 3 % (1 case) ($p = 0.012$).

Conclusion. Radioisotope-guided SLNB demonstrates high diagnostic accuracy in patients with cT4N0-1 BC after NAST. These findings suggest that SLNB can be considered a viable alternative to ALND, provided that at least three sentinel lymph nodes are successfully removed.

Ключевые слова: рак молочной железы; биопсия сторожевых лимфатических узлов, местнораспространенный рак

Для цитирования: Курбанова М.Б., Амосова В.А., Фролова М.А., Денчик Д.А., Байчоров Э.А., Стилиди И.С., Петровский А.В. Возможности применения БСЛУ у больных раком молочной железы стадии cT4N0-1M0 (ycN0) после неoadъювантного лекарственного лечения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 9-16.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2474

✉ Контакты: Курбанова Мавзуна Бахромовна, kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Введение

Исторически аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) была стандартом оценки поражения лимфатических узлов (ЛУ) при раке молочной железы (РМЖ), но сопровождалась тяжелыми осложнениями, ухудшающими качество жизни пациентов. В свою очередь, вместе с постепенным внедрением органосохраняющих операций на молочной железе, происходила деэскалация аксиллярной хирургии, что привело к широкому внедрению биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) [1]. Крупные исследования подтвердили, что БСЛУ не только не уступает АЛД по отдаленным результатам при раннем РМЖ [2–5], но и значительно снижает риск осложнений [6, 7]. Сегодня БСЛУ признана безопасным, точным и эффективным методом диагностики при раннем РМЖ [8].

Тем не менее, вопрос о применении БСЛУ у пациентов с местнораспространенным РМЖ, получающих на первом этапе системное лечение, остается открытым. Ряд авторов считают, что сторожевые ЛУ наиболее часто подвержены изменениям после НАЛТ, включая фиброз, гистиоцитарную инфильтрацию, жировой некроз и отложение гемосидерина [9–14]. Данные обстоятельства способны снизить чувствительность метода БСЛУ, а также повысить уровень ложноотрицательных результатов (ЛОР), который по данным разных исследований составляет от 4,6 до 22,9 % [13–16].

Благодаря применению НАЛТ, происходит конверсия стадий заболевания из II–III в I или даже 0 (ypT0-1N0). В частности, наилучших клинических и патоморфологических результатов удается достичь у пациенток с тройным негативным и HER+ статусом [16, 17], что, в свою очередь, может выступать предиктором для деэскалации аксиллярной хирургии.

В настоящее время опубликовано достаточно большое количество исследований по изучению возможности применения БСЛУ у больных со стадией cT4N0-1 [4, 18, 19, 20, 21]. Например, в исследовании Classe и соавт. был включен только один пациент со стадией cT4, в работе Piltin и соавт. — 28 пациентов данной стадии, в исследовании Lee и соавт. и Jimenez-Gomez и

Keywords: breast cancer; sentinel lymph node biopsy; locally advanced cancer

For Citation: Mavzuna B. Kurbanova, Viktoriia A. Amosova, Mona A. Frolova, Danila A. Denchik, Elbrus A. Baichorov, Ivan S. Stilidi, Alexsander V. Petrovsky. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with stage cT4N0-1M0 (ycN0) after neoadjuvant systemic therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 9-16.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2474

соавт. — по шесть пациентов в интересующей нас когорте, а в труде Berberoglu и соавт. и вовсе не указано количество больных стадии cT4.

Исходя из вышеизложенного, открытым остается вопрос о возможности применения БСЛУ у больных с местнораспространенным РМЖ после НАЛТ.

Биопсия сигнальных ЛУ начала выполняться в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России более 20 лет назад, при этом вопрос возможности выполнения БСЛУ у больных РМЖ со стадией cT4N0-1 начал активно изучаться с 2020 г. В настоящее время в анализ включены 63 пациентки, которым после БСЛУ выполнялась стандартная лимфаденэктомия всех двух уровней. На основании окончательного гистологического исследования всех удаленных ЛУ, стало возможным определить показатели диагностической ценности и информативности метода БСЛУ для данной когорты пациенток.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 63 пациентки с местнораспространенным РМЖ, стадии cT4bN0-1M0, которым проводилось комплексное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Диагноз в каждом случае был установлен до начала терапии посредством клинико-инструментального обследования, включавшего физикальный осмотр, маммографию, УЗИ (дополнительно в некоторых случаях МРТ) молочных желез и региональных зон, выполнение сего-биопсии опухоли, тонкоигольной аспирационной биопсии ЛУ.

На первом этапе всем пациенткам проводилась неoadъювантная лекарственная терапия с последующим оперативным вмешательством — мастэктомия с БСЛУ и аксиллярной лимфодиссекцией. Полный патоморфологический ответ (pCR) определялся как отсутствие инвазивной карциномы в первичной опухоли (ypT0) и ЛУ (ypN0), либо наличие в первичной опухоли только компонентов карциномы in situ (ypTis) и отсутствие метастазов в ЛУ (ypN0) после проведения неoadъювантной терапии.

Критерии исключения включали в себя: клинически выявленные отдаленные метастазы, сопутствующие злокачественные новообразования или наличие других злокачественных новообразований в анамнезе, воспалительный РМЖ, беременность.

Для обнаружения сигнальных ЛУ использовался радиофармпрепарат Нанотоп (меченный технецием (^{99m}Tc) нанокolloид альбумина), один миллилитр которого вводили за сутки до планируемого оперативного вмешательства периареоларно пациенткам подкожно (две точки, на 3 и 9 часах). Через 30–120 мин после введения препарата выполнялась сцинтиграфия посредством гамма-камеры.

Интраоперационно обнаружение сторожевых ЛУ производилось при помощи гамма-детектора. По окончании БСЛУ, материал направлялся в патологоанатомическую лабораторию для планового морфологического исследования. Последовательно проводилась региональная лимфаденэктомия всех двух уровней. В данной работе маркировка метастатических ЛУ до начала неoadъювантной лекарственной терапии не проводилось.

Частоту ложноотрицательных результатов оценивали как отсутствие резидуального рака в сторожевых ЛУ, но присутствие метастазов в материале после АЛД. При статистическом анализе ложно отрицательных результатов (ЛОР), истинно положительных (ИПР) и истинно отрицательных результатов (ИОР), чувствительности, применялась простая описательная статистика. С целью определения чувствительности метода использовалась формула =

$$\frac{\text{ИПР}}{(\text{ИПР} + \text{ЛОР})}$$

Результаты

Общая характеристика пациенток. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 54,9 лет (минимум — 30 лет, максимум — 77 лет). До проведения неoadъювантной лекарственной терапии распределение по стадиям выглядело следующим образом: cT4N0M0 (IIIB) — 38 больных (60 %), cT4N1M0 (IIIB) — 25 (40 %). Наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом был инвазивный неспецифический РМЖ — 53 (84 %) случая, в восьми (13 %) случаях диагностирован инвазивный дольковый рак, также было два (3 %) варианта смешанного рака. Большинство опухолей оказались второй степени злокачественности — 35 (56 %), G3 РМЖ диагностирован у 23 (36 %) и G1 — у 5 (8 %) пациенток. По молекулярно-биологическим подтипам пациентки разделились следующим образом:

люминальный А — 12 (19 %), люминальный В (HER2-негативный) — 31 (49 %), люминальный В (HER2+позитивный) — 15 (24 %), истинный HER2+ позитивный — четыре (6 %) и тройной негативный — одна (2 %) пациентка. Распределение пациенток в зависимости от основных клинико-патоморфологических характеристик отражено в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-патоморфологические характеристики пациенток

Характеристика	Количество пациенток, абс. (отн.%;)
Общее количество пациенток	63 (100)
Количество пациенток, которым выполнили БСЛУ	63 (100)
Частота идентификации	60 (95)
Средний возраст (n лет)	54,9
Мин-макс	30–77
cN0	38 (60)
cN1	25 (40)
ycN0	63 (100 %)
Гистологический тип опухоли:	
Протоковый	53 (84 %)
Дольковый	8 (13 %)
Смешанный	2 (3 %)
Уровень дифференцировки опухоли (G):	
1	5 (8 %)
2	35 (56 %)
3	23 (36 %)
Молекулярный-биологический подтип:	
Люминальный А	12 (19 %)
Люминальный В (HER2-отрицательный)	31 (49 %)
Люминальный В (HER2-положительный)	15 (24 %)
HER2-положительный (не люминальный)	4 (6 %)
Тройной негативный	1 (2 %)

Table 1. Clinicopathological characteristics of the patients

Characteristic	Patients, n (%)
Total number of patients enrolled	63 (100)
Underwent SLNB	63 (100)
SLN identification rate	60 (95)
Mean age (years)	54,9
Range	30–77
cN0	38 (60)
cN1	25 (40)
ycN0	63 (100 %)
Histological tumor type:	
Ductal carcinoma	53 (84 %)
Lobular carcinoma	8 (13 %)
Mixed carcinoma	2 (3 %)
Tumor grade (G):	
1	5 (8 %)
2	35 (56 %)
3	23 (36 %)
Molecular Subtype	
Luminal A	12 (19 %)
Luminal (HER2-negative)	31 (49 %)
Luminal B (HER2-positive)	15 (24 %)
HER2-positive (non-luminal)	4 (6 %)
Triple-negative	1 (2 %)

Предоперационная полихимиотерапия проводилась 42 (67 %) пациенткам, гормонотерапия — 21 (33 %). В случае проведения неoadъювантной гормонотерапии ингибиторы ароматазы принимали 18 (29 %) пациенток, тогда как антиэстрогены только три (5 %). В качестве неoadъювантной полихимиотерапии, в основном, применялись антрациклин-содержащие и таксан-содержащие комбинации $\pm$ анти-HER2-терапия. Ровно половине ($n = 20$; 50 %) испытуемых к стандартным режимам добавлялись препараты платины. Анти-HER2-терапия суммарно была применена у 19 (30 %) пациенток. Варианты проведенной предоперационной лекарственной терапии отображены в табл. 2.

Таблица 2. Варианты проведенной предоперационной лекарственной терапии

Неoadъювантная терапия	Количество пациенток (абс., %)
Полихимиотерапия	42 (67 %)
Антрациклины + таксаны $\pm$ анти-HER2-терапия	22 (35 %)
Антрациклин-содержащий режим	1 (2 %)
Таксаны + платина $\pm$ анти-HER2-терапия	11 (17 %)
Антрациклины + таксаны + платина анти-HER2-терапия	9 (14 %)
Гормонотерапия	21 (34 %)
Ингибиторы ароматазы (летрозол/анастрозол)	18 (29 %)
Антиэстрогены (тамоксифен)	3 (5 %)

Table 2. Neoadjuvant systemic therapy regimens

Treatment Regimen	Patients, n (%)
Polychemotherapy	42 (67)
Anthracyclines + Taxanes $\pm$ anti-HER2 therapy	22 (35)
Anthracycline-based regimen	1 (2)
Taxanes + Platinum $\pm$ anti-HER2 therapy	11 (17)
Anthracyclines + Taxanes + Platinum $\pm$ anti-HER2 therapy	9 (14)
Hormone therapy	21 (34)
Aromatase Inhibitors (Letrozole/Anastrozole)	18 (29)
Antiestrogens (Tamoxifen)	3 (5)

Всем пациенткам выполнялась мастэктомия с БСЛУ и последующей подмышечной лимфаденэктомией 2 уровней (весь материал направлялся на патоморфологическое исследование). Независимо от того факта, что для идентификации сторожевых ЛУ использовался только один радиоизотопный метод, частота идентификации сторожевого ЛУ составила 95 % ($n = 60$ пациенток). Медиана выявленных и удаленных ЛУ при БСЛУ составила три (варьировала от 1 до 7).

Распределение по общему количеству удаленных ЛУ при БСЛУ следующее: один аксиллярный ЛУ удален у семи (11 %) пациенток, два — у 14 (22 %), три и более — у 39 (62 %). Метастатически пораженные ЛУ выявлены у 23 из 60 пациентов (38,3 %). Из когорты больных с клинически «позитивными» ЛУ при БСЛУ у 15 (62 %) было обнаружено поражение одного СЛУ, у пяти (25 %) пациентов — два, у трех пациентов (12 %) — три. Среди когорты пациентов сN0 ($n = 38$) у 23 (61 %) пациентов ЛУ были интактны (ypN0), в то время как у 15 (39 %) пациентов были выявлены метастазы при гистологическом исследовании (ypN+). Среди когорты пациентов с cN1 ($n = 25$) у 12 (48 %) больных не было выявлено метастатического поражения в регионарных ЛУ (ypN0), а у 13 (52 %) пациентов ЛУ были поражены (ypN1).

Оценка клинического ответа. Полный клинический ответ, как в опухоли, так и в ЛУ (сCR), по данным УЗИ и маммографии, был выявлен у 16 (25 %) пациенток, частичный клинический ответ в виде подозрительных участков фиброза или остаточной опухоли — у 31 (49 %) пациенток. Клинического прогрессирования, по данным рентгенологических методов исследования, на фоне лечения выявлено не было. При этом в когорте с исходно интактными ЛУ (сN0, ycN0), состоящей из 38 (60 %) больных, клинический регресс первичной опухоли был зафиксирован у восьми (21 %). В группе пациентов сN1, включавшей 25 (40 %) пациентов, у восьми женщин (32 %) после НАЛТ наблюдался полный клинический ответ, у оставшейся части пациенток при этом удалось добиться только частичного ответа.

Что касается статуса ЛУ, то после окончания НАЛТ (сN0 и сN1) у всех пациентов, по данным клинко-рентгенологического обследования, были клинически интактные ЛУ (ycN0 — 100 %).

Оценка патоморфологического ответа. По данным патоморфологического исследования, при последовательном проведении БСЛУ и АЛД были получены результаты, которые представлены в табл. 3.

Полного патоморфологического ответа (pCR) удалось добиться всего в 21 случае (33 %), из них у десяти пациентов (47,6 %) была стадия сN0, а у 11 пациентов (52,4 %) — сN1. У остальных 42 пациенток (67 %) наблюдался частичный ответ (RCB I и RCB II-III).

Частота метастазирования в ЛУ (ypN+) после НАЛТ составила 35 % (22 пациентки), что соответствовало данным зарубежной литературы (от 20 до 40 %) [20,22]. Суммарно выявлено 166 сигнальных ЛУ, при этом среднее число

Таблица 3. Оценка патоморфологического ответа в общей когорте (T4N0-1)

ypT0	18 (29 %)
ypT1	26 (41 %)
ypT2	11 (17 %)
ypT3	7 (11 %)
ypT4	1 (2 %)
ypN0	41 (65 %)
ypN1	19 (30 %)
ypN2	3 (5 %)
pCR	
Не достигнут	42 (67 %)
Достигнут	21 (33 %)

Table 3. Pathological response assessment in the overall cohort (T4N0-1)

ypT0	18 (29 %)
ypT1	26 (41 %)
ypT2	11 (17 %)
ypT3	7 (11 %)
ypT4	1 (2 %)
ypN0	41 (65 %)
ypN1	19 (30 %)
ypN2	3 (5 %)
pCR	
Not achieved	42 (67 %)
Achieved	21 (33 %)

Таблица 4. Количество истинно положительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов

Результат	Количество
Истинно положительный	23 (38,3 %)
Истинно отрицательный	33 (55 %)
Ложноотрицательный	4 (6,7 %)

Table 4. Number of true-positive, true-negative, and false-negative results

Results	n (%)
True-positive (TP)	23 (38.3)
True-negative (TN)	33 (55)
False-negative (FN)	4 (6.7)

сигнальных ЛУ на одну пациентку составило 2,6. Всего же при АЛД резецировано 602 аксиллярных ЛУ, среднее количество составило 9,5 на одну пациентку. Число истинно положительных результатов составило 23 (38,3 %) (случаи подтверждения поражения ЛУ при АЛД), число истинно отрицательных (заключения об отсутствии поражения ЛУ при АЛД) — у 33 (55 %), гиподиагностика (ЛОР) — у четырех (6,7 %) пациенток (табл. 4). Распределение количества истинно положительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов в двух когортах исследования представлено на рис.

Исходя из полученных данных, чувствительность БСЛУ в общей когорте составила 85,2 %, при этом в группе cN0 также 85,7 %, а в группе cN1 — 84,6 %. Отрицательное прогностическое значение в общей когорте составила 90 %. Все изучаемые факторы мы включили в однофакторный регрессионный анализ (табл. 5). Несмотря на то, что все пациентки, у которых были выявлены ЛОР, имели люминальный подтип опухоли и получали неоадьювантную гормонотерапию, эти факторы не достигли статистической значимости. Только при увеличении количества удаленных ЛУ уменьшается частота ЛОР (отношение шансов 0,230, $p = 0,012$).

При повышении количества удаленных ЛУ на каждый ЛУ шанс ЛОР понижается в 4,34 раза или на 77 % (ОШ-0,230; $p = 0,012$). Так, у семи пациенток при одном удаленном ЛУ ЛОР зарегистрирован в трех случаях (42 %), а при трех удаленных ЛУ (29 пациенток) отмечался всего один ЛОР (3 %). При удалении двух ЛУ ЛОР не был зарегистрирован, вероятнее всего, это связано с небольшой когортой пациентов. Хочется отметить, что в группе cN0 при удалении трех и более СЛУ ЛОР не встречались.

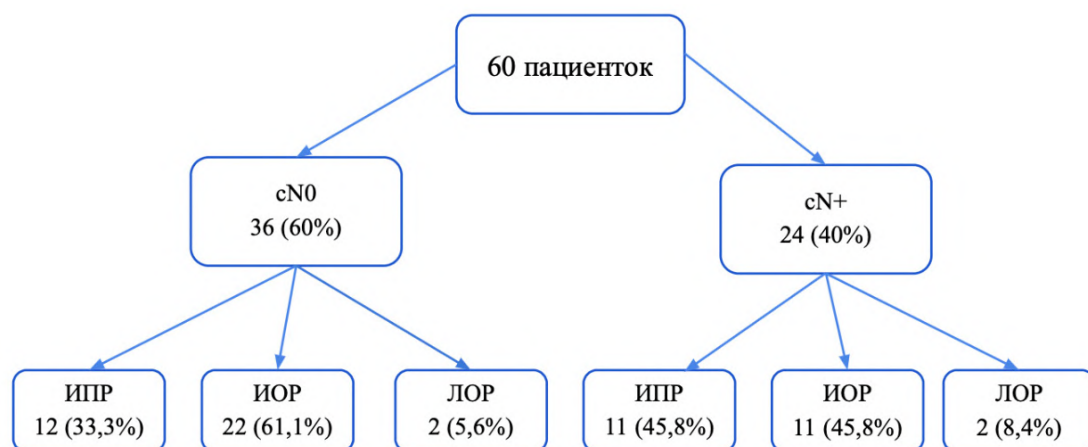


Рис. Количество истинно положительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов в двух когортах исследования
 Fig. The number true-positive, true-negative, and false-negative SLNB results in two study cohorts

Таблица 5. Оценка факторов, влияющих на частоту ЛОР

Фактор	Ложноотрицательные результаты, 4 (6 %)		
	Отношение шансов	95 % CI	p
Возраст	1,029	0,938–1,129	0,546
G	0,397	0,068–2,319	0,305
Морфологический подтип	0,448	0,107–1,882	0,273
Стадия N на начало лечения	0,486	0,048–4,956	0,543
НеоХТ/ГТ	6,833	0,665–70,235	0,106
Количество удаленных при БСЛУ ЛУ	0,230	0,073–0,725	0,012
Количество удаленных при АЛД ЛУ	1,088	0,893–1,326	0,401
pCR	Inf.	Inf.	0,994

Table 5. Univariate analysis of factors associated with false-negative SLNB results

Factor	False-Negative Rate, 4 (6 %)		
	OR	95 % CI	p-value
Age	1.029	0.938–1.129	0.546
G	0.397	0.068–2.319	0.305
Molecular Subtype	0.448	0.107–1.882	0.273
Clinical N-stage at diagnosis	0.486	0.048–4.956	0.543
Neoadjuvant chemotherapy/hormone therapy	6.833	0.665–70.235	0.106
Number of SLNs removed at SLNB	0.230	0.073–0.725	0.012
Number of SLNs removed at ALND	1.088	0.893–1.326	0.401
pCR	Inf.	Inf.	0.994

Обсуждение

За последние десятилетия доказано, что выполнение БСЛУ у пациентов с ранними формами РМЖ является онкологически безопасной и эффективной процедурой [1–5]. С другой стороны, до настоящего времени открытым остается вопрос применения БСЛУ у пациентов с местнораспространенным РМЖ, в частности, при наличии отечной формы (сТ4b).

В нашем исследовании изучена возможность применения БСЛУ среди пациенток РМЖ сТ4N0-1 (усN0) стадиями, получивших НАЛТ. Результаты работы продемонстрировали довольно высокую (95 %) частоту идентификации сторожевых ЛУ и одновременно низкую частоту ЛОР — всего 6 % (четыре случая).

Эти результаты совпадают с данными других исследований, в которые были включены пациенты со стадиями T1-3N0-N1 после НАЛТ. Так, в исследовании М. Jimenez-Gomez и соавт. (1 100 пациенток) была продемонстрирована частота ЛОР при БСЛУ после НАЛТ менее 10 % [21]. В 2016 г. было опубликовано небольшое одноцентровое исследование, включившее 170 пациентов с местнораспространенным РМЖ (сТ2-4N0-1). Сигнальные ЛУ были обнаружены у 158 пациенток, а чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 86,0, 94,9 и 92,7 % соответственно [18, 22].

В 2020 г. К. Berberoglu и соавт. опубликовали исследование, в котором сторожевой ЛУ был идентифицирован у 92,6 % (n = 87/94) среди пациенток сТ0-4, N0-N2. Авторы оценивали чувствительность, специфичность и точность метода прогнозирования макростазаирования, что составило 85,7 %, 86,5 % и 86,2 % соответственно, тогда как частота ложно отрицательных результатов оценивалась в 5,7 %. Исходя из полученных данных, авторы делают вывод об эффективном использовании радиоизотопного метода БСЛУ для отбора пациенток, нуждающихся в АЛД, даже после НАЛТ [19]. Аналогичные данные были продемонстрированы в ряде других исследований, что совпадает с данными мировой литературы [4, 20].

Необходимо отметить также и тот факт, что большинство экспертов считают, что при удалении трех и более СЛУ частота ЛОР снижается. Это демонстрирует метаанализ S.L. Tee и соавт. В данной работе при удалении одного ЛУ частота ЛОР была 20 %, при удалении двух ЛУ частота ЛОР была 12 %, а при иссечении трех СЛУ частота ЛОР составила 4 % [23]. Схожие результаты были представлены и в отечественном исследовании А.С. Емельянова и соавт. (310 пациенток РМЖ стадии сТ1-3N0-1M0) при обнаружении трех сигнальных ЛУ частота ЛОР составила 4,7 % (95 % ДИ, от 0,0 до 15,8) [24].

В нашей работе медиана удаленных СЛУ составила три ЛУ, что, в свою очередь, положительно повлияло на низкий уровень ЛОР 6 %. При этом 42 % случаев ЛОР пришлось на пациенток с одним удаленным ЛУ.

Помимо этого, в метаанализе S.R. Tee и соавт. было выделено еще два фактора, влияющие на уменьшение частоты ЛОР. Это метод клипирования пораженных ЛУ до НАЛТ, а также двойной метод контрастирования, что также может помочь избежать полной аксиллярной лимфодиссекции (при условии удаления маркированных и дополнительных сигнальных ЛУ, если все они оказались отрицательными) [23].

В нашем исследовании при анализе результатов патоморфологического ответа было отмечено, что частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли (ypN0) составила 33 %, и наибольшее количество pCR было выявлено среди пациенток с HER2 позитивным подтипом — 63 %. Схожие данные получены в работе L.S. Dominici. У пациенток с HER2-позитивным РМЖ частота полного патоморфологического регресса измененных аксиллярных ЛУ достигает 74 % [25].

Заключение

Выполнение БСЛУ радиоизотопным методом является возможным и эффективным способом диагностики состояния лимфатического коллектора у больных РМЖ стадии cT4N0-1 после неoadъювантной лекарственной терапии при удалении не менее трех СЛУ. Необходимы дальнейшие исследования о влиянии деэскалации хирургического воздействия на аксиллярных ЛУ на показатели выживаемости пациентов РМЖ. Подобное исследование в настоящее время проводится в нашем центре.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients included in this study received treatment as part of routine clinical practice after providing written informed consent. No personally identifiable patient data were used in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lucci A., Linda Mackie McCall, Peter D Beitsch, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007; 25(24): 3657-3663.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.4062>.
2. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *Women's Oncology Review.* 2003; 349(6): 546-53.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>.
3. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. Sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006; 7(12): 983-90.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0).
4. Piltin M.A., Hoskin T.L., Day C.N., et al. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (12): 4795-4801.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08900-0>.
5. Старкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., et al. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019; 8(6): 422 427.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061422>. [Starkova M.V., Zikiryakhodzhayev A.D., Grushina T.I., et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019; 8(6): 422 427.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061422> (In Rus)].
6. Charfare H., Limongelli S., Purushotham A.D. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2005; 92(1): 14-23.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.4840>.
7. Nason K.S., Anderson B.O., Byrd D.R., et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000; 89(11): 2187-94.
8. Pecha V., Kolarik D., Kozevnikova R., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2011; 117(20): 4606-16.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.26102>.

9. Canavese G., Dozin B., Vecchio C., et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(8): 688-94.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.05.012>.
10. El Hage Chehade H., Headon H., El Tokhy O., et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg.* 2016; 212(5): 969-981.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.07.018>.
11. Tan V.K.M., Goh B.K.P., Fook-Chong S., et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer - A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011; 104 (1): 97-103.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.21911>.
12. Lyman G.H., Temin S., Edge S.B., et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13): 1365-83.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0947>.
13. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318(10): 918-926.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>.
14. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15): 1796-1804.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>.
15. Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P., et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 173(2): 343-352.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>.
16. Berberoglu K., Erdemir A., Rasa K., et al. Role of gamma probe-assisted intraoperative sentinel lymph node evaluation in predicting axillary breast cancer metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Nucl Med Commun.* 2020; 41(2): 120-125.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001111>.
17. Lee S.B., Kim H., Kim J., et al. Prognosis according to clinical and pathologic lymph node status in breast cancer patients who underwent sentinel lymph node biopsy alone after neo-adjuvant therapy. *PLoS ONE.* 2021; 16(5): e0251597.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251597>.
18. Jimenez-Gomez M., Loro-Pérez J., Vega-Benítez V., et al. Axillary management in patients with breast cancer and positive axilla at diagnosis. Experience in a Spanish university hospital with a 5-year follow-up. *J Cancer Res Ther.* 2023; 19(2): 183-190.-DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_263_22.
19. Andreis D., Bonardi S., Allevi G., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. *Breast.* 2016; 29: 55-61.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.07.003>.
20. Tee S.R., Devane L.A., Evoy D., et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018; 105(12): 1541-1552.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.10986>.
21. Емельянов А., Криворотко П., Жильцова Е., et al. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadъювантной терапии. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 322-332.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>. [Emelyanov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Semiglazov Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 322-332.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332> (In Rus)].
22. Dominici L.S., Negron Gonzalez V.M., Buzdar A.U., et al. Cyto-logically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2- positive breast cancer. *Cancer.* 2010; 116(12): 2884-9.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.25152>.

Поступила в редакцию / Received / 21.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Мавзуна Бахромовна Курбанова / Mavzuna B. Kurbanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0595-3165>; SPIN: 7395-4264.

Виктория Андреевна Амосова / Viktoriia A. Amosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-631X>; SPIN: 4726-5951.

Мона Александровна Фролова / Mona A. Frolova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>; SPIN: 2809-7737.

Эльбрус Асламбекович Байчоров / Elbrus A. Baichorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-1775>.

Данила Александрович Денчик / Danila A. Denchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2547>; SPIN: 4480-8298.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>; SPIN: 5441-2747.

Иван Сократович Стилиди / Ivan S. Stilidi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; SPIN: 9622-7106.





© Г.Г. Хакимова^{1,2}, И.В. Решетов^{3,4}, А.Д. Зирияходжаев^{5,6,7},
 Ш.Г. Хакимова^{2,5}

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы с cN0-pN0 с и без выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла

¹Ташкентский городской филиал «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

²Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Gulnoz G. Khakimova^{1,2}, Igor V. Reshetov^{3,4}, Aziz D. Zikiryakhodzaev^{5,6,7},
 Shakhnoz G. Khakimova^{2,5}

Comparative analysis of long-term outcomes in patients with cN0-pN0 breast cancer treated with and without sentinel lymph node biopsy

¹Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

³Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁴N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁵P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the FSBI “National Medical Research Radiological Centre”, Moscow, the Russian Federation

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁷Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, the Russian Federation

Введение. Необходимость выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) у пациенток с ранним раком молочной железы (РМЖ) и клинически отрицательными лимфатическими узлами (cN0) обсуждается после публикации данных ACOSOG Z0011 (2010). Современные рандомизированные исследования (SOUND, INSEMA, BOOG 2013–08) оценивают безопасность отказа от БСЛУ при органосохранных операциях (ОСО) с пред- или послеоперационной химио- и лучевой терапией (ЛТ).

Цель. Сравнить отдаленные результаты лечения пациенток с cN0–pN0 РМЖ с и без выполнения БСЛУ.

Материалы и методы. В исследование НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена (2017–2022) включены 204 пациентки

Introduction. The necessity of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with early breast cancer (BC) and clinically negative lymph nodes (cN0) has been debated since the publication of the ACOSOG Z0011 trial data (2010). Contemporary randomized trials (SOUND, INSEMA, BOOG 2013–08) are evaluating the safety of omitting SLNB in patients undergoing breast-conserving surgery (BCS) with pre- or postoperative chemotherapy and radiotherapy.

Aim. To compare the long-term outcomes in patients with cN0–pN0 breast cancer treated with and without SLNB.

Materials and Methods. The study conducted at the P.A. Herzen National Medical Research Center of Oncology (2017–

с люминальными подтипами первично-операбельного РМЖ (сT1-2N0). I группа — 51 пациентка без вмешательства на регионарных лимфатических узлах (ЛУ), с последующей ЛТ. II группа — 153 пациентки, подобранные методом псевдорандомизации (соотношение 3:1) с выполнением БСЛУ. Медиана возраста — 58,1 [49,6; 65,3] года. У 80,4 % диагностирована стадия IA, у 19,6 % — IIA; у 84,8 % — инвазивно-протоковый рак, у 73 % — люминальный A, у 89,7 % — умеренная дифференцировка. Мультицентричный рост — у 7,8 %.

Результаты. Медиана наблюдения — 76,4 [64,6; 81,4] мес. Прогрессирование выявлено у 4,4 % (n = 9): в I группе — 5,9 %, во II — 3,9 %. Локальный рецидив — 0,7 % (только во II группе). Регионарный рецидив — 1,5 % (в обеих группах). Отдаленные метастазы — 2,5 % (n = 5). Пятилетняя общая выживаемость — 100 % в обеих группах; выживаемость без прогрессирования — $95,2 \pm 3,4$ % (I) и $98,0 \pm 1,1$ % (II). Медиана не достигнута.

Вывод. Пациентки с cT1-2cN0 РМЖ могут рассматриваться как кандидаты для отказа от БСЛУ без ухудшения онкологических результатов при условии проведения комплексного лечения и наблюдения.

Ключевые слова: рак молочной железы; аксиллярная зона; биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Решетов И.В., Зикриходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы с cN0-pN0 с и без выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 17-23.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2377

✉ Контакты: Хакимова Гулноз Голибовна, hgg_doc@mail.ru

Введение

Статус подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) долгое время считался самым важным прогностическим фактором, наряду с размером опухоли, и использовался для руководства в назначении послеоперационного лечения. С пониманием биологии опухолей локорегиональное лечение теперь показано в соответствии с иммуногистохимическими подтипами опухолей. Итальянское исследование SOUND было самым ранним из начавшихся в 2012 г., где определено, что отсутствие хирургического лечения в аксиллярной зоне не менее эффективно в сравнении с выполнением БСЛУ у пациентов с cN0 РМЖ [1]. Публикация результатов исследования ACOSOG Z0011 [2, 3] открыла десятилетие исследований по деэскалации хирургического лечения аксиллярной зоны при раннем раке молочной железы (РМЖ). Согласно мировым рекомендациям, БСЛУ следует рассматривать как стандартную процедуру для определения вовлеченности регионарного лимфоколлектора у пациентов ранним РМЖ с клинически отрицательными ЛУ (cN0) в возрасте < 70 лет. В то же время БСЛУ не требуется для пациентов в возрасте ≥ 70 лет с T1cN0 инвазивным РМЖ, гормон-рецептор-положительным и HER2-отрицательным опухолям вне зависимости от объема хирургического лечения (ОСО, РМЭ) [4, 5].

2022) included 204 patients with luminal subtypes of primary operable breast cancer (cT1-2N0). Group I comprised 51 patients who underwent no surgical intervention on regional lymph nodes, followed by radiotherapy. Group II consisted of 153 patients, selected by propensity score matching (3:1 ratio), who underwent SLNB. The median age was 58.1 years [49.6; 65.3]. Stage IA disease was diagnosed in 80.4 % of patients and stage IIA in 19.6 %; 84.8 % had invasive ductal carcinoma, 73.0 % had luminal A subtype, and 89.7 % had moderately differentiated tumors. Multicentric growth was present in 7.8 % of cases.

Results. The median follow-up was 76.4 months [64.6; 81.4]. Disease progression was detected in 4.4 % of patients (n = 9): 5.9 % in Group I and 3.9 % in Group II. Local recurrence occurred in 0.7 % of cases (only in Group II). Regional recurrence was observed in 1.5 % of cases (in both groups). Distant metastases developed in 2.5 % of patients (n = 5). The five-year overall survival rate was 100 % in both groups; progression-free survival rates were 95.2 ± 3.4 % in Group I and 98.0 ± 1.1 % in Group II. The median survival was not reached.

Conclusion. Patients with cT1-2cN0 breast cancer may be considered candidates for omission of SLNB without compromising oncological outcomes, provided they receive comprehensive treatment and follow-up.

Keywords: breast cancer; axillary zone; sentinel lymph node biopsy

For Citation: Gulnoz G. Khakimova, Igor V. Reshetov, Aziz D. Zikiryakhodzhaev, Shakhnoz G. Khakimova. Comparative analysis of long-term outcomes in patients with cN0-pN0 breast cancer treated with and without sentinel lymph node biopsy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 71(2): 17-23.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2377

Таким образом, при исключении БСЛУ рекомендуется междисциплинарное обсуждение относительно послеоперационной лучевой терапии и/или гормонального лечения. Так, исследование CALGB 9343 [6] было сосредоточено на роли послеоперационной ЛТ у пациентов РМЖ в возрасте ≥ 70 лет, получавших тамоксифен после лампэктомии, где почти две трети пациенток не стадировались по статусу N. Долгосрочные наблюдения продемонстрировали низкую частоту локорегионарных рецидивов. У больных в группе тамоксифена и ЛТ без хирургического вмешательства в подмышечной зоне рецидивов не было (n = 195), тогда как в группе тамоксифена без ЛТ и хирургического вмешательства у шести из 200 больных развился регионарный рецидив. Текущие исследования, как мы надеемся, помогут нам понять, можем ли мы отказаться от патоморфологической оценки состояния ЛУ у пациенток ранним РМЖ. В исследовании BOOG 2013-08 авторы показали, что можно не выполнять БСЛУ при pN+ статусе у пациенток с cN0 статусом РМЖ после ОСО. Так, пятилетняя БРВ при выполнении БСЛУ и ее отсутствии составила 99 и 96 % соответственно [7]. Таким образом, исследования, направленные на подтверждение данных о возможности безопасного исключения биопсии сторожевого ЛУ у пациенток cT1-2N0 РМЖ, являются актуальными и своевременными.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи за период с 2017 по 2022 гг. в НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена нами отобраны 204 пациентки с люминальными подтипами первично-операбельного РМЖ (сT₁₋₂N₀). Основными критериями включения пациенток в исследование были: возраст — старше 18 лет, морфологическая верификация опухоли, сT₁₋₂N₀ (I–IIA стадии). Пациенты были распределены на группы: I группа — 51 пациентка без хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе с последующей лучевой терапией; II группа — 153 пациентки, отобранные методом псевдорандомизации к I группе по основным клинико-морфологическим параметрам в соотношении 3:1. Всем больным выполнена БСЛУ с подтверждением pN0 статуса с последующим послеоперационным лечением.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Качественные и номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95 % точности). Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана — Майера. Также оценивали выживаемость без прогрессирования. Достоверность различий выживаемостей в группах рассчитывали по log-rank test.

Основные оцениваемые параметры. Основными конечными точками в данном исследовании были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП). ОВ определяли как время от момента начала лечения РМЖ до момента смерти пациентки от любой причины, либо до даты последнего контакта с больным. ВБП определяли как время от начала лечения заболевания до времени прогрессирования.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 204 пациентки РМЖ. Возраст пациентов варьировал от 31 до 78,8 года (медиана возраста — 58,1 [49,6; 65,3] года). В зависимости от клинической стадии по TNM пациентки были распределены следующим

образом: IA — 164 больных (80,4 %), ПА — 40 больных (19,6 %). У четверти больных больных менструальная функция была сохранена. Среди исследуемых больных у 135 пациенток (66,2 %) встречался рак левой молочной железы. Метакхронный РМЖ выявлен у 13 (6,4 %) больных. Гистологически РМЖ был преимущественно представлен инвазивно-протоковой карциномой у 173 (84,8 %) больных. Чаще других люминальных молекулярных подтипов у пациенток диагностирован люминальный А РМЖ, составив 73 % ($n = 149$). По степени дифференцировки чаще других опухоли имели умеренную дифференцировку, 89,7 % ($n = 183$). Мультицентричный рост опухоли был у 16 (7,8 %) больных. Молекулярно-генетических мутаций среди исследуемых больных не выявлено (табл. 1).

При выполнении БСЛУ у всех пациентов подтвержден pN0. В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартное лечение согласно рекомендациям; лучевую терапию и химиолучевую терапию в сочетании с гормонотерапией у 156 (76,5 %) и 48 больных (23,5 %) соответственно (табл. 2).

Результаты

Медиана времени наблюдения составила 76,4 [64,6; 81,4] (от 12,1 до 96,3) мес. За время наблюдения прогрессирование зарегистрировано у 4,4 % ($n = 9$) больных, составив 5,9 % ($n = 3$) и 3,9 % ($n = 6$) в I и II группах соответственно. У больных сT1-2cN0 локальный рецидив наблюдался во II группе в 0,7 % ($n = 1$). Частота регионарных рецидивов у тех больных РМЖ, кому была выполнена биопсия сторожевого ЛУ составила 0,7 % ($n = 1/153$), а в группе без вмешательства — 3,9 % ($n = 2/51$), ($p = 0,155$). Отдаленные метастазы развились у 2,5 % ($n = 5$) больных. Пятилетняя ОВ — 100 % в обеих исследуемых группах. Пятилетняя ВБП в I и II группах составила $95,2 \pm 3,4$ и $98,0 \pm 1,1$ соответственно. Медиана не достигнута (рис. 1).

Соответственно, у пациентов без поражения регионарного лимфоколлектора возможен отказ от вмешательства на аксиллярной зоне. При анализе больных РМЖ с регионарным рецидивом отмечено, что у двух больных I группы рецидив зарегистрирован через 9,8 и 77,8 мес. от начала лечения, во II группе у одной пациентки — через 17,3 мес. Время наблюдения в обеих группах составило 77,5, 80,9 и 60,1 мес. соответственно. Возраст больных с рецидивами из I группы с IA стадией составил 51 и 31 год, из II группы со II стадией — 53 года. Таким образом, сроки развития рецидивов имели широкие временные рамки и не зависело от возраста и стадии. Гистологически у всех

Таблица 1. Характеристика пациенток

		I группа		II группа		Всего	
N		51		153		204	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Клиническая стадия	Ia	44	86,3	120	78,4	164	80,4
	IIa	7	13,7	33	21,6	40	19,6
Гистология	ИП	42	82,4	131	85,6	173	84,8
	ИД	9	17,7	15	9,8	24	11,8
	Другие формы	-	-	7	4,6	7	3,4
Молекулярный подтип	Люминальный А	42	82,4	107	69,9	149	73,0
	Люминальный В Her2neu негативный	9	17,9	46	30,1	55	27,0
G	1	4	7,8	17	11,1	21	10,3
	2	47	92,2	136	88,9	183	89,7
Сторона	Правая	12	23,5	57	37,2	69	33,8
	Левая	39	79,5	96	62,8	135	66,2
Множественность	ПММР	6	11,8	7	4,6	13	6,4
	ПМСР	3	5,9	3	2,0	6	2,9
Мультицентричность		6	11,8	10	6,5	16	7,8
Менструация сохранена		12	23,5	40	26,1	52	25,5
Медиана возраста		59,1 [51,2;66,0] (31,0-78,0)		58,5 [49,2;65,0] (34,4-78,8)		55,1 [46,0;64,0] (19,8-85,6)	
Медиана времени наблюдения, мес.		77,4 [12,6;78,1] (12,1-80,0)		74,5 [60,2;86,6] (17,1-96,3)		73,4 [61,5;82,3] (12,1-96,3)	

Примечание: ИП — инвазивно-протоковый, ИД — инвазивно-дольковый, ПММР — первично-множественный метакронный рак, ПМСР — первично-множественный синхронный рак, N — количество больных, G — степень дифференцировки.

Table 1. Patient characteristics

		Group I		Group II		Total	
N		51		153		204	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Clinical stage	Ia	44	86.3	120	78.4	164	80.4
	IIa	7	13.7	33	21.6	40	19.6
Histology	ID	42	82.4	131	85.6	173	84.8
	IL	9	17.7	15	9.8	24	11.8
	Other forms	-	-	7	4.6	7	3.4
The molecular subtype	Luminal A	42	82.4	107	69.9	149	73.0
	Luminal B Her2neu negative	9	17.9	46	30.1	55	27.0
G	1	4	7.8	17	11.1	21	10.3
	2	47	92.2	136	88.9	183	89.7
Side	Right	12	23.5	57	37.2	69	33.8
	Left	39	79.5	96	62.8	135	66.2
Multiplicity	PMMC	6	11.8	7	4.6	13	6.4
	PMSC	3	5.9	3	2.0	6	2.9
Multicentricity		6	11.8	10	6.5	16	7.8
Menstruation is preserved		12	23.5	40	26.1	52	25.5
Median Age, years		59,1 [51,2;66,0] (31,0-78,0)		58.5 [49.2;65.0] (34.4-78.8)		55.1 [46.0;64.0] (19.8-85.6)	
Median Follow-up, months		77,4 [12,6;78,1] (12,1-80,0)		74.5 [60.2;86.6] (17.1-96.3)		73.4 [61.5;82.3] (12.1-96.3)	

Notes: ID, invasive ductal carcinoma; IL, invasive lobular carcinoma; PMMC, primary multiple metachronous cancer; PMSC, primary multiple synchronous cancer, N — number of patients, G — degree of differentiation.

Таблица 2. Варианты послеоперационного лечения у больных РМЖ

		I группа		II группа		Всего	
N		51		153		204	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Объем операции на молочной железе	Резекция	48	94,1	131	85,6	179	87,7
	РМЭ	3	5,9	22	14,4	25	12,3
Лечение	ЛТ + ГТ	51	100	105	68,6	156	76,5
	ХЛТ + ГТ	-	-	48	31,4	48	23,5

РМЭ — радикальная мастэктомия, ЛТ — лучевая терапия, ГТ — гормонотерапия, ХЛТ — химиолучевая терапия.

Table 2. Postoperative treatment options in breast cancer patients

		Group I		Group II		Total	
N		51		153		204	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Breast surgery volume	Resection	48	94.1	131	85.6	179	87.7
	RM	3	5.9	22	14.4	25	12.3
Systemic therapy	RT + HT	51	100	105	68.6	156	76.5
	CRT + HT	-	-	48	31.4	48	23.5

Notes: RM, radical mastectomy; RT, radiotherapy; HT, hormone therapy; CRT, chemoradiotherapy.

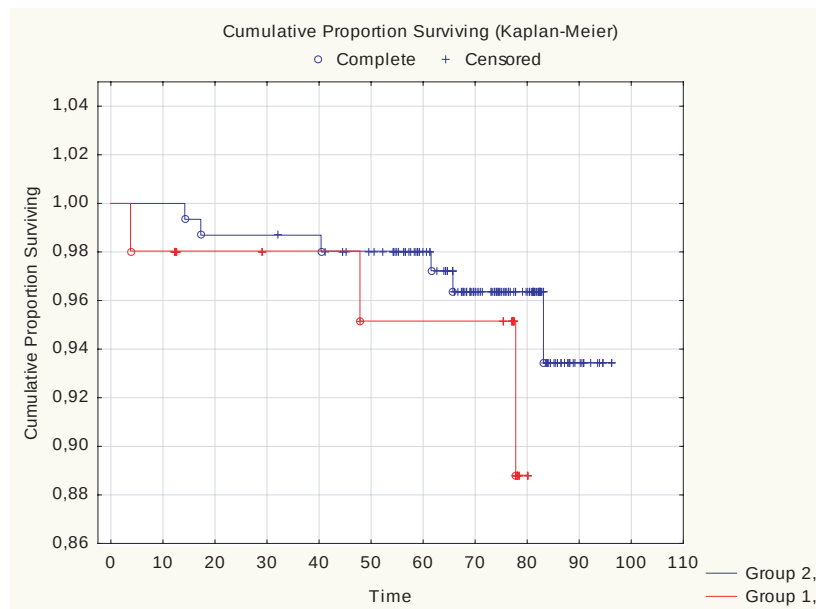


Рис 1. Выживаемость без прогрессирования у больных РМЖ, ($p = 0,293$)

Fig. 1. Progression-free survival in patients with breast cancer ($p = 0.293$)

больных был инвазивно-протоковый рак с умеренной дифференцировкой. Иммуногистохимически пациенты с люминальным А типом в I группе, и HER2 не отрицательным типом во II группе соответственно. Из этого следует, что поскольку биопсия сторожевого ЛУ не имеет значимых преимуществ в контроле локорегионарных рецидивов, ценность данной процедуры ставится под сомнение.

Обсуждение

Три европейских исследования проведены для сравнения выполнения БСЛУ и отсутствия

вмешательства на регионарном лимфоколлекторе у больных с T1-2cN0. Итальянское SOUND (NCT02167490), немецкое/австрийское INSEMA (Intergroup Sentinel Mamma; NCT02466737) и голландское BOOG 2013–08 (NCT02271828) исследования фокусируются на исключении БСЛУ с различными критериями включения [8].

Рандомизированное исследование SOUND ставило целью оценку с помощью ультразвуковой визуализации подмышечной зоны в качестве альтернативы биопсии сторожевого ЛУ для определения вовлеченности регионарного лимфоколлектора у больных РМЖ cT1N0 моложе 70 лет [9]. При цитологически подтвержденном

отсутствии поражения СЛУ пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для биопсии сторожевого ЛУ или отказа от нее. При метастатическом поражении сторожевого ЛУ объем лимфодиссекции расширяли до ЛАЭ. Статистическая гипотеза предполагала не худшие (non-inferior) показатели выживаемости при отказе от БСЛУ. В исследование включено 1 463 пациентов, по 700 больных в каждой группе. Почти 90 % больных иммуногистохимически представлены люминальным HER2-негативным подтипом и люминальным А подтипом, где Ki67 % меньше 20 % у 63 % пациентов. В группе с БСЛУ 97 пациентов имели метастазы в сторожевые ЛУ, из которых 5,1 % имели микрометастазы, а 8,6 % — макрометастазы. ОСО выполнялись в 99 %. 93 % пациенток получали адъювантную гормонотерапию, 20 % больных в группе с биопсией и 17,5 % в группе без биопсии СЛУ соответственно. В группе с БСЛУ у 13,7 % женщин были обнаружены патологически вовлеченные сторожевые ЛУ, но только у 0,6 % поражены были четыре или более ЛУ. При средней продолжительности наблюдения от 5,8 лет подтверждена не худшая эффективность лечения при отказе от выполнения БСЛУ. Так, ВБП составила 97,7 % в группе БСЛУ и 98,0 % в группе без БСЛУ [9], что сопоставимо с нашими результатами, где пятилетняя ВБП составила 95,2 % и 98,0 % соответственно.

Таким образом, если посмотреть на частоту локальных рецидивов, то их процент крайне низкий. Хотя не получено свидетельств об ухудшении локального контроля этих больных, число таких наблюдений явно недостаточно, чтобы безопасно рекомендовать отказ от выполнения биопсии сторожевых ЛУ при агрессивных фенотипах. Исследование SOUND показало, что наличие метастазов в сторожевых ЛУ не является критическим показанием к выполнению подмышечной лимфаденэктомии у больных РМЖ I стадии. Полученные данные свидетельствуют о том, что мы можем отказаться от выполнения БСЛУ без потери эффективности у больных старше 50 лет сT1N0 люминальным РМЖ в постменопаузе. В период с 2015 по 2019 гг. в исследование включены 4 124 пациентки РМЖ, кому была выполнена БСЛУ, и 1 030 без вмешательства на регионарном лимфоколлекторе. В случае от одного до трех макрометастазов после БСЛУ 485 пациентов прошли вторую рандомизацию, где 242 больным выполнена только биопсия сторожевого ЛУ (1-я группа) против 243 с лимфаденэктомией (2-я группа) [10]. Медиана наблюдения составила 73,6 мес. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в обеих группах составила 91,9 % и 91,7 % (95 % доверительный интервал (ДИ), 90,8–92,6) соответственно

[11]. Голландское исследование BOOG 2013–08 представляет собой рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование с включением пациенток инвазивным РМЖ cN0 T1-2 после ОСО с рандомизацией больных на группы с и без вмешательства на аксиллярной зоне. В отличие от SOUND и INSEMA, в BOOG 2013–08 включены пациенты с неoadъювантной химиотерапией [12]. Таким образом, дальнейшее наблюдение и анализ результатов лечения больных сT1-2cN0 позволит выделить кандидатов для отказа от выполнения биопсии сторожевых ЛУ.

Заключение

В настоящее время хирургическое вмешательство на аксиллярной зоне при РМЖ является процедурой стадирования, которая, по-видимому, не влияет на показатели выживаемости, поскольку риск развития рецидивов и отдаленных метастазов зависит, в основном, от биологического поведения первичной опухоли.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом, протокол № 2 от октября 2024 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision) and was approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 2, October 2024).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Хакимова Г.Г. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, введение и оперативное лечение пациентов;

Решетов И.В. — анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Зикиряходжаев А.Д. — разработка дизайна исследования; Хакимова Ш.Г. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the international ICMJE criteria.

Khakimova G.G.: Conceptualization of the publication, data processing, evaluation of results, writing of the original draft, data analysis and interpretation, patient management and surgical treatment.

Reshetov I.V.: Data analysis and interpretation, scientific editing of the manuscript.
 Zikiryakhodzhaev A.D.: Development of the study design.
 Khakimova Sh.G.: Literature review, technical editing, and reference list compilation.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gentilini O., Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast*. 2012; 21(5): 678-681.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.06.013>.
- Giuliano A.E., McCall L., Beitsch P., et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010; 252(3): 426-432, discussion 432-433.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f08f32>.
- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305(6): 569-575.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>.
- Brackstone M., Baldassarre F.G., Perera F.E., et al. Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021; 39(27): 3056-3082.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00934>.
- Choosing Wisely Canada. Squamous cell skin cancer: Don't routinely use sentinel node biopsy for patients with localized, thin squamous cell skin cancer (T1, <2mm) [clinical recommendation]. Ottawa: Canadian Medical Association. 2023.-URL: <https://choosingwiselycanada.org/recommendation/squamous-cell-skin-cancer/>. (2025 Aug 12).
- Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R., et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013; 31(19): 2382-2387.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2615>.
- van Roozendaal L.M., Vane M.L.G., van Dalen T., et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 459.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3443-x>.
- Hersh E.H., King T.A. De-escalating axillary surgery in early-stage breast cancer. *Breast*. 2022; 62(Suppl 1): S43-S49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.11.018>.
- Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(11): 1557-1564.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3759>.
- Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): a randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *EClinicalMedicine*. 2022; 55: 101756.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101756>.
- Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., et al. Axillary surgery in breast cancer – primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med*. 2025; 392(11): 1051-1064.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412063>.
- Borstanker Onderzoek Groep (BOOG) Study Center. 2013-08 Lumpectomie [study protocol]. Utrecht, Netherlands: BOOG Study Center. 2013.-URL: <https://www.boogstudy-center.nl/en/studies>. (2025 Aug 12).

Поступила в редакцию / Received / 15.05.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 25.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Гулноз Голибовна Хакимова / Gulnoz G. Khakimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>, SPIN: 6939-8668.

Игорь Владимирович Решетов / Igor V. Reshetov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, SPIN: 3845-6604.

Азизжон Дилшодович Закирходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364.

Шахноз Голибовна Хакимова / Shakhnoz G. Khakimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-0413>, SPIN: 6619-6957.





© Е.И. Ратова¹, Л.В. Болотина¹, А.Д. Каприн^{1,2}

Частота полного патоморфологического ответа и клинико-патоморфологические предикторы у пациенток с тройным негативным раком молочной железы после платиносодержащей неоадьювантной терапии

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Evgenia I. Ratova¹, Larisa V. Bolotina¹, Andrey D. Kaprin^{1,2}

Frequency of Pathological Complete Response and Clinicopathological Predictors in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Following Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется агрессивным клиническим течением и ограниченными возможностями лекарственного лечения. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с включением препаратов платины позволяет увеличить частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR), который рассматривается как важный суррогатный маркер прогноза у данной категории пациенток. В то же время клинико-морфологические предикторы, ассоциированные с вероятностью достижения pCR при проведении платиносодержащей НАХТ, остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить частоту pCR и определить клинико-патоморфологические предикторы его достижения при проведении платиносодержащей неоадьювантной терапии у пациенток с ТНРМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 260 пациенток с ТНРМЖ IC–IIIB стадий, получавших платиносодержащие схемы НАХТ в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2020 по август 2025 г. в соответствии с клиническими рекомендациями. Проведен анализ факторов, ассоциированных с достижением pCR, с использованием непараметрических тестов, логистической регрессии и анализа выживаемости (Каплан — Майер, регрессия Кокса). Для оценки предсказательной ценности непрерывных переменных применялся ROC-анализ.

Результаты. Полный патоморфологический ответ достигнут у 54,6 % пациенток. В унивариантном анализе pCR чаще наблюдался при наличии мутаций в генах *BRCA 1,2*, высоком индексе Ki-67 и более выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами (TILs). В многофакторной модели независимыми предикторами pCR оставались наличие мутаций в генах *BRCA 1,2* (OR = 0,113; p = 0,0001) и высокий уровень Ki-67 (OR = 1,032; p = 0,042). Медиана наблюдения составила 18,5 мес. Достижение pCR ассоциировалось с улучшением бессобытийной выживаемости (HR = 0,29; p < 0,007). Медианный уровень TILs был статистически

Introduction. Triple-negative breast cancer (TNBC) is characterized by an aggressive clinical course and limited systemic treatment options. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases the rate of pathological complete response (pCR), a key surrogate prognostic marker in this population. However, clinicopathological predictors associated with achieving pCR to platinum-based NACT remain insufficiently studied.

Aim. To evaluate the pCR rate and identify clinicopathological predictors of response to platinum-based NACT in patients with TNBC.

Materials and Methods. According to clinical guidelines the study included 260 patients with stage IC–IIIB TNBC who received platinum-based NACT at the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute from 2020 to August 2025. Factors associated with pCR were analyzed using non-parametric tests, logistic regression, and survival analysis (Kaplan-Meier, Cox regression). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to assess the predictive value of continuous variables.

Results. A pCR was achieved in 54.6 % of patients. In univariate analysis, pCR was more frequent in patients with *BRCA1/2* gene mutations, a high Ki-67 index, and increased tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). In multivariate analysis, *BRCA1/2* mutation status (OR = 0.113; p = 0.0001) and high Ki-67 (OR = 1.032; p = 0.042) remained independent predictors of pCR. At a median follow-up of 18.5 months, achieving pCR was associated with improved event-free survival (HR = 0.29; p < 0.007). Median TIL levels were significantly higher in patients with pCR, but TILs did not retain independent prognostic significance in the multivariate model.

значимо выше у пациенток, достигших pCR, однако в многофакторном анализе данный параметр не сохранял независимого прогностического значения.

Заключение. Мутации в генах *BRCA 1,2* и высокий индекс Ki-67 являются независимыми предикторами достижения полного патоморфологического ответа на платиносодержащую неоадьювантную химиотерапию у пациенток с ранним ТНРМЖ. Уровень TILs имеет ограниченную прогностическую значимость и требует подтверждения в более крупных выборках. Полученные данные могут служить основой для индивидуализации тактики лечения и оптимизации отбора пациенток для терапии препаратами платины.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы; неоадьювантная химиотерапия; полный патоморфологический ответ; мутации в генах *BRCA 1,2*; Ki-67; TILs; платиносодержащие режимы

Для цитирования: Ратова Е.И., Болотина Л.В., Каприн А.Д. Частота полного патоморфологического ответа и клинко-патоморфологические предикторы у пациенток с тройным негативным раком молочной железы после платиносодержащей неоадьювантной терапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 24-34.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2545

✉ Контакты: Ратова Евгения Игоревна, ratovaevgenia@yandex.ru

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 10–15 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ) и характеризуется более агрессивным течением по сравнению с другими биологическими подтипами [1]. Агрессивность ТНРМЖ проявляется высокой частотой ранних рецидивов и склонностью к развитию отдаленных метастазов, в т. ч. в центральную нервную систему [2].

Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также гиперэкспрессии HER2 исключает возможность применения эндокринной и таргетной терапии. В связи с этим ключевое значение в лечении ТНРМЖ имеет системная химиотерапия. На сегодняшний день активно обсуждаются пути интенсификации терапии, в т. ч. добавление препаратов платины к стандартным режимам предоперационного лечения [3–5, 7], а также внедрение новых стратегий, включающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в комбинации с химиотерапией и применение антитело-лекарственных конъюгатов с целью увеличения вероятности достижения pCR и, как результат, улучшения показателей выживаемости [8–13].

Неоадьювантная химиотерапия играет существенную роль в комплексном лечении раннего и местнораспространенного ТНРМЖ. Она позволяет не только уменьшить размер опухоли и увеличить вероятность выполнения органосохраняющих операций, но и оценить чувствительность опухоли к системной терапии, что имеет важное прогностическое значение.

Особое внимание в терапии ТНРМЖ уделяется достижению полного патоморфологического

Conclusion. *BRCA1/2* gene mutations and a high Ki-67 index are independent predictors of pCR to platinum-based NACT in patients with early TNBC. TIL levels show limited prognostic value and requires validation in larger cohorts. These findings may aid in personalizing treatment strategies and optimizing patient selection for platinum-based therapy.

Keywords: triple-negative breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pathological complete response; *BRCA1/2* gene mutations; Ki-67; tumor-infiltrating lymphocytes; platinum-based therapy

For Citation: Evgenia I. Ratova, Larisa V. Bolotina, Andrey D. Kaprin. Frequency of pathological complete response and clinicopathological predictors in patients with triple-negative breast cancer following platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 24-34.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2545>

го ответа (pCR). Многочисленные исследования продемонстрировали, что pCR достоверно ассоциирован с более низкой частотой рецидивов заболевания и улучшением общей выживаемости, причем неважно на каком конкретно режиме удалось добиться pCR [5, 7, 8, 14, 15].

Например, в исследовании KEYNOTE-522, в котором проводилось изучение эффективности периперационной терапии ТНРМЖ при добавлении к стандартному платиносодержащему режиму пембролизумаба, отмечалось, что достижение pCR приводило к снижению частоты рецидивов и в группе с иммунотерапией и в группе стандартной химиотерапии [15].

Несмотря на то, что неоадьювантная терапия с использованием платиносодержащих режимов у пациенток с ТНРМЖ позволяет достичь pCR у значительной части больных, частота данного исхода остается вариабельной. В литературе описан ряд потенциальных клинко-патологических и биологических факторов, которые могут оказывать влияние на вероятность достижения pCR, однако данные разных исследований нередко противоречивы, а степень их вклада в конечный результат до конца не определена.

В частности, в исследовании BrightTNess, добавление карбоплатина к НАХТ ТНРМЖ увеличило частоту pCR, однако эффективность терапии у отдельных пациенток варьировалась в зависимости от биологических (TILs, молекулярный подтип, степень злокачественности) и клинических (возраст, сопутствующие заболевания, переносимость терапии) факторов. Это подчеркивает необходимость уточнения вклада каждого фактора в достижение pCR в собственных когортных данных [5]. Также в подгрупповых и эксплораторных анализах исследования

KEYNOTE-522 отмечалась вариабельность эффекта в зависимости от клинических и биологических характеристик опухоли, включая PD-L1, T-cell-inflamed gene expression profile (GEP) — генной сигнатуры, отражающей степень активации Т-клеточного звена иммунного ответа и стадию заболевания [9].

В связи с этим представляется актуальным проведение анализа факторов, ассоциированных с достижением pCR, на основании собственной клинической когорты пациентов, получавших стандартные платиносодержащие режимы НАХТ при ТНРМЖ.

Материалы и методы

Проспективное исследование с элементами ретроспективного анализа, включавшее 260 пациенток с ТНРМЖ IC–IIIB стадий, получавших стандартные платиносодержащие режимы НАХТ в период с 2020 по 2025 гг.

В исследование были включены пациентки с ТНРМЖ, получавшие НАХТ в отделении химиотерапии отдела лекарственного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Анализ факторов, ассоциированных с достижением полного патоморфологического ответа, проводился в основной когорте из 260 пациенток, получавших стандартные режимы НАХТ. Оценка бессобытийной и общей выживаемости выполнялась в когорте из 147 пациенток, для которых имелись достоверные данные длительного наблюдения.

Критериями включения являлись: возраст 18–70 лет, общее состояние по шкале ECOG 0–1, морфологически подтвержденный тройной негативный подтип РМЖ (отрицательная экспрессия ER, PR и HER2), клиническая стадия I–IIA по классификации TNM (8-е издание, 2017 г.), отсутствие предшествующего системного лечения и других злокачественных новообразований в анамнезе. Все пациентки предоставили информированное согласие на участие в исследовании и использование обезличенных данных.

Диагностическая программа включала клинико-лабораторное обследование, инструментальную визуализацию (УЗИ, маммографию, КТ/МРТ при необходимости), а также иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2, Ki67 и уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs). Наличие герминальных мутаций в генах системы гомологичной рекомбинации (*BRCA1*, *BRCA2*) определялось методом секвенирования нового поколения (NGS).

Все пациентки получали неоадъювантную системную химиотерапию на основе препа-

ратов антрациклинового ряда, с добавлением производных платины и таксанов согласно стандартным клиническим рекомендациям. После завершения НАХТ проводилось хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии или органосохраняющей операции с последующей морфологической оценкой степени лечебного патоморфоза по шкале Miller — Payne. Полный патоморфологический ответ определялся как отсутствие инвазивного рака в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0/is ypN0).

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета IBM SPSS Statistics 27. Количественные переменные описывались медианой и межквартильным размахом (МКР), качественные — абсолютными и относительными частотами. Для сравнения групп использовались критерии Манна — Уитни и χ^2 Пирсона.

Для выявления факторов, ассоциированных с достижением pCR, использовалась логистическая регрессия с пошаговым включением переменных (stepwise selection). В многофакторную модель включались параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в унивариантном анализе ($p < 0,05$), либо имеющие клиническое значение, по данным литературы. При интерпретации результатов учитывались возможная мультиколлинеарность между переменными (в частности, размер опухоли, Ki-67 и степень злокачественности) и сравнительно ограниченный объем выборки, что могло снижать устойчивость модели. Для обеспечения надежности модели соблюдалось соотношение не менее 10 событий на один предиктор.

Для оценки дискриминирующей способности уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в прогнозировании достижения pCR дополнительно выполнялся ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC) и оптимального порогового значения по индексу Юдена.

Для анализа выживаемости использовались методы Каплана — Майера и регрессия пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

1. Базовые характеристики когорты пациенток

В исследуемую когорту вошли 260 пациенток с ТНРМЖ, медиана возраста составила 46 [38; 56] лет. Большинство имели клиническую стадию II (65 %). Наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1,2* отмечено у 42,7 %. Все пациентки получали платиносодержащие схемы НАХТ, соответствующие действующим клиническим рекомендациям (табл. 1).

Таблица 1. Базовые характеристики исследуемой когорты

Показатель	Значение
Возраст, лет	46 [38; 56]
Индекс Т	
1	42 (21,6%)
2	144 (74,2%)
3	8 (4,1%)
Индекс N	
0	125 (65,1%)
1	66 (34,4%)
2	1 (0,5%)
Достижение pCR	
Нет	117 (45,0%)
Да	143 (55,0%)
Наличие герминальных мутаций	
Нет	125 (57,3%)
Да	93 (42,7%)

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort

Characteristic	Value
Age, years	46 [38; 56]
T index	
1	42 (21.6%)
2	144 (74.2%)
3	8 (4.1%)
N index	
0	125 (65.1%)
1	66 (34.4%)
2	1 (0.5%)
pCR	
No	117 (45.0%)
Yes	143 (55.0%)
Presence of germline mutations	
No	125 (57.3%)
Yes	93 (42.7%)

2. Сравнительная характеристика подгрупп пациенток в зависимости от достижения pCR

В рамках данного исследования была проведена оценка различных параметров в группах достижения и недостижения pCR (табл. 2). Медиана возраста пациенток, не достигших pCR, составила 51 [42; 59] год, тогда как среди пациенток, достигших pCR — 43 [36; 53] года ($p < 0,001$). Размер первичной опухоли был статистически значимо меньше у пациенток с pCR: 23 [19; 27] мм против 28 [22; 35] мм ($p < 0,001$). Не было отмечено связи между наличием или отсутствием метастатического поражения регионарных ЛУ и достижением pCR. Наличие герминальных мутаций в генах *BRCA 1*, *2* ста-

тистически значимо ассоциировалось с достижением pCR ($p = 0,001$): у пациенток с мутациями полные регрессы наблюдались чаще. Степень злокачественности опухоли (Grade) также различалась между группами ($p = 0,019$): pCR чаще достигался при G3.

Несмотря на одинаковые медианные значения Ki-67 в обеих группах, распределение показателя было смещено в сторону более высоких значений у пациенток, достигших pCR, что сопровождалось статистически значимым различием по критерию Манна — Уитни: 80 [70; 90] % против 80 [50; 90] % ($p = 0,019$). Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) составил 10 [5; 25] % при наличии pCR и 5 [1; 15] % при его

Таблица 2. Сравнительная характеристика подгрупп в зависимости от достижения pCR

Показатель	Не достигнут pCR	Достигнут pCR	p-value
Возраст, лет	51 [42; 59]	43 [36; 53]	< 0,001
Индекс Т			0,048
1	12 (13,3 %)	30 (28,8 %)	
2	74 (82,2 %)	70 (67,3 %)	
3	4 (4,4 %)	4 (3,8 %)	
Размер первичной опухоли, мм	28 [22; 35]	23 [19; 27]	< 0,001
Индекс N			0,076
0	52 (57,8 %)	73 (71,6 %)	
1	38 (42,2 %)	28 (27,5 %)	
2	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	
Наличие мутаций в генах <i>BRCA 1,2</i>			0,001
Нет	65 (71,4 %)	60 (47,2 %)	
Да	26 (28,6 %)	67 (52,8 %)	
Grade опухоли			0,019
2	49 (42,2 %)	37 (26,4 %)	
3	67 (57,8 %)	103 (73,6 %)	
Экспрессия рецепторов эстрогенов, баллы по шкале Allred			0,078
0	114 (97,4 %)	131 (92,3 %)	
От 1 до 2	3 (2,6 %)	11 (7,7 %)	
Экспрессия рецепторов прогестерона, баллы по шкале Allred			0,446
0	110 (94,0 %)	130 (91,5 %)	
От 1 до 3	7 (6,0 %)	12 (8,5 %)	
HER2			0,845
0	82 (70,1 %)	93 (65,5 %)	
1	30 (25,6 %)	41 (28,9 %)	
2	5 (4,3 %)	8 (5,6 %)	
Ki67, %	80 [50; 90]	80 [70; 90]	0,019
TILs, %	5 [1; 15]	10 [5; 25]	0,014

Table 2. Comparison of subgroups by pathological response

Characteristic	No-pCR	pCR	p-value
Age, years	51 [42; 59]	43 [36; 53]	< 0.001
T index			0.048
1	12 (13.3 %)	30 (28.8 %)	
2	74 (82.2 %)	70 (67.3 %)	
3	4 (4.4 %)	4 (3.8 %)	
Primary tumor size, mm	28 [22; 35]	23 [19; 27]	< 0.001
N index			0.076
0	52 (57.8 %)	73 (71.6 %)	
1	38 (42.2 %)	28 (27.5 %)	
2	0 (0.0 %)	1 (1.0 %)	
<i>BRCA 1/2</i> gene mutations			0.001
No	65 (71.4 %)	60 (47.2 %)	
Yes	26 (28.6 %)	67 (52.8 %)	
Grade			0.019
2	49 (42.2 %)	37 (26.4 %)	
3	67 (57.8 %)	103 (73.6 %)	
Estrogen receptor expression, Allred score			0.078
0	114 (97.4 %)	131 (92.3 %)	
1 – 2	3 (2.6 %)	11 (7.7 %)	
Progesterone receptor expression, Allred score			0.446
0	110 (94.0 %)	130 (91.5 %)	
1 – 3	7 (6.0 %)	12 (8.5 %)	
HER2			0.845
0	82 (70.1 %)	93 (65.5 %)	
1	30 (25.6 %)	41 (28.9 %)	
2	5 (4.3 %)	8 (5.6 %)	
Characteristic	No-pCR	pCR	p-value
Ki67, %	80 [50; 90]	80 [70; 90]	0.019
TILs, %	5 [1; 15]	10 [5; 25]	0.014

отсутствии ($p = 0,014$). Различия по экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 статистической значимости не достигли.

3. Анализ параметров, влияющих на достижение pCR

Для оценки влияния отдельных клинико-морфологических параметров на вероятность достижения pCR была проведена унивариантная логистическая регрессия. В анализ были включены переменные, по которым на поисковом этапе исследования выявлены статистически значимые различия между группами. Согласно результатам, статистически значимыми факторами, ассоциированными с вероятностью достижения pCR, оказались возраст, размер первичной опухоли, наличие мутаций в генах *BRCA 1,2*, уровень пролиферативной активности (Ki67) и степень злокачественности опухоли (Grade). Более молодой возраст и меньший размер опухоли ассоциировались с более высокой вероятностью pCR (OR 0,957; 95 % ДИ 0,935–0,979; $p < 0,001$ и OR 0,948; 95 % ДИ 0,916–0,981; $p = 0,002$ соответственно). Отсутствие мутаций *BRCA 1,2* снижало вероятность достижения pCR (OR 0,358; 95 % ДИ 0,202–0,635; $p < 0,001$). Более высокий уровень Ki67 статистически значимо повышал вероятность полного ответа (OR 1,014; 95 % ДИ 1,003–1,025; $p = 0,009$). При этом более низкая степень злокачественности (G2) ассоциировалась со снижением вероятности pCR (OR

0,491; 95 % ДИ 0,290–0,831; $p = 0,008$). Не было отмечено статистически значимого влияния TILs на достижение pCR (табл. 3).

В многофакторной модели независимыми предикторами достижения pCR остались наличие мутаций в генах *BRCA 1,2* и уровень Ki-67. Следует подчеркнуть, что ограниченный объем выборки и возможная взаимосвязь между отдельными переменными (в частности, Grade, Ki-67 и размер опухоли) могли повлиять на устойчивость модели, поэтому результаты следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в более крупных когортных исследованиях (табл. 3).

4. Анализ выживаемости

Оценка выживаемости проводилась у 147 пациентов. Медиана наблюдения составила 18,5 мес. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) в исследуемой когорте не достигнута; Одногодичная БСВ составила 94,4 %.

При анализе выживаемости параметром, наиболее значительно оказывающим влияние на БСВ, оказалось достижение pCR. Медиана выживаемости среди пациенток, не достигших pCR, составила 49,1 мес. (95 % ДИ 27,7 — не определено), тогда как в группе с pCR медиана выживаемости не была достигнута (рис. 1). Достижение pCR ассоциировалось со статистически значимым снижением риска прогрессирования или смерти (HR = 0,29; 95 % ДИ 0,12–0,72; $p = 0,007$). Через 12 мес. наблюдения общая

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с достижением pCR

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	OR (95 % ДИ)	p-value	OR (95 % ДИ)	p-value
Возраст, лет	0,957 (0,935–0,979)	0,000		
Размер, мм	0,948 (0,916–0,981)	0,002		
<i>BRCA 1/2</i> wt vs mut	0,358 (0,202–0,635)	0,000	0,113 (0,032–0,397)	0,000
Ki67, %	1,014 (1,003–1,025)	0,009	1,032 (1,001–1,064)	0,042
Grade 2 vs 3	0,491 (0,290–0,831)	0,008		
TILS, %	1,024 (0,998–1,051)	0,066		

Для непрерывных переменных (возраст, размер опухоли, Ki-67, TILs) OR рассчитан на увеличение показателя на 1 единицу (1 год, 1 мм, 1 %).

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression analysis of predictors for pCR

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age, years	0.957 (0.935–0.979)	0.000		
Tumor size, mm	0.948 (0.916–0.981)	0.002		
<i>BRCA 1/2</i> (wild-type vs mutant)	0.358 (0.202–0.635)	0.000	0.113 (0.032–0.397)	0.000
Ki67, %	1.014 (1.003–1.025)	0.009	1.032 (1.001–1.064)	0.042
Grade 2 vs 3	0.491 (0.290–0.831)	0.008		
TILS, %	1.024 (0.998–1.051)	0.066		

Odds ratios (ORs) for continuous variables represent the change in the odds of pCR for a one-unit increase (1 year for age, 1 mm for tumor size, 1% for Ki-67 and TILs).

выживаемость составляла 98,7 % [96,3–100,0 %] у пациенток с pCR и 89,2 % [81,2–97,9 %] при его отсутствии.

5. Анализ уровня TILs как предиктора pCR и выживаемости

Для оценки прогностического значения уровня TILs в отношении достижения полного патоморфологического ответа был выполнен ROC-анализ. Согласно полученным данным, показатель продемонстрировал статистически значимую, но умеренную дискриминирующую способность ($AUC = 0,65$; $p = 0,01$), что указывает на ограниченную предсказательную ценность данного параметра.

Оптимальное пороговое значение, определенное по индексу Юдена, соответствовало низкому

уровню TILs и имело преимущественно исследовательское значение, не обладая клинической практической применимостью. В дальнейшем анализ уровня TILs целесообразно проводить на более крупных выборках с использованием стандартизированных порогов (например, 10 или 20 %).

Для оценки прогностического значения уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в отношении выживаемости показатель первоначально анализировался как непрерывная переменная. В модели регрессии Кокса статистически значимого влияния уровня TILs на риск прогрессирования или смерти выявлено не было ($HR = 0,96$; 95 % ДИ 0,87–1,05; $p = 0,339$).

С учетом ограниченного числа событий был дополнительно выполнен эксплораторный

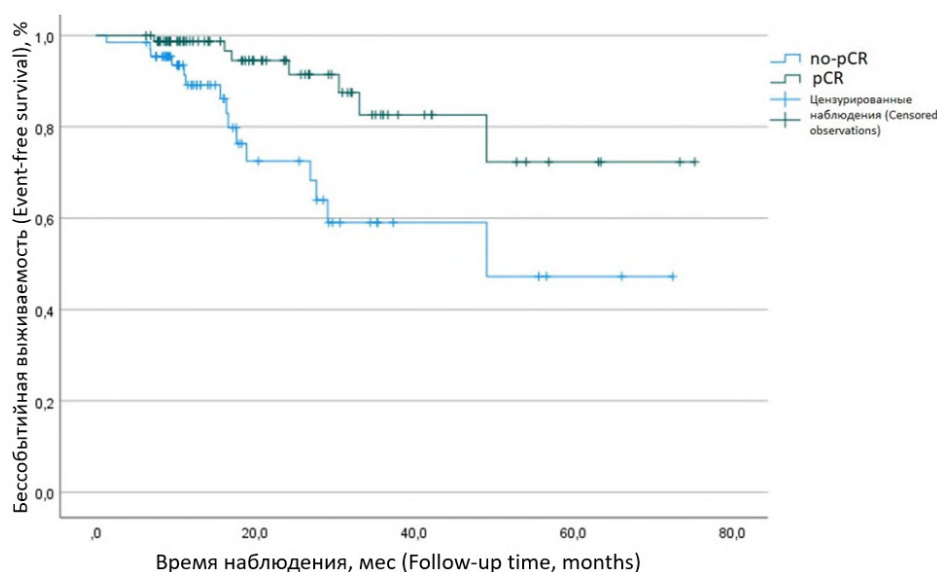


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в подгруппах пациенток в зависимости от достижения полного патоморфологического ответа (pCR)

Fig. 1. EFS in patient subgroups by pCR

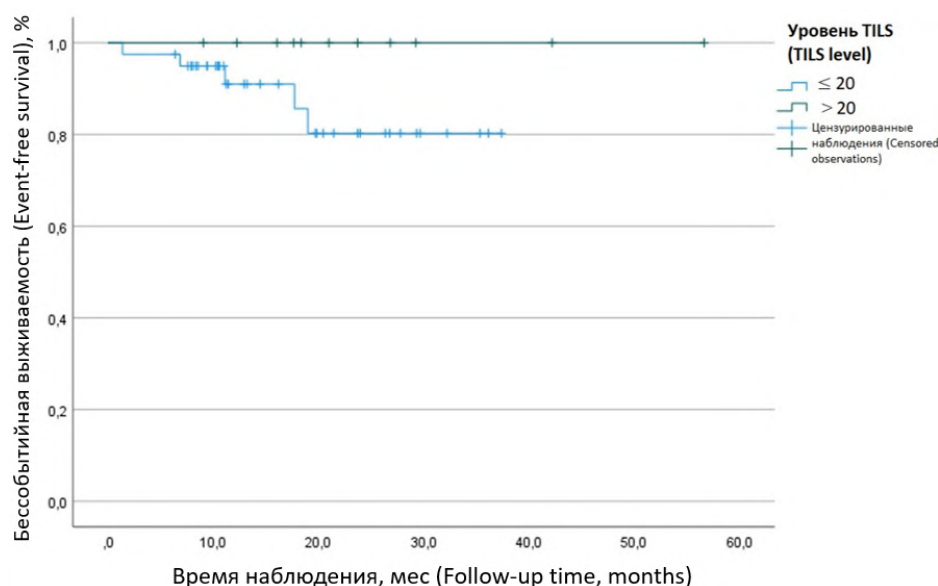


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациенток с высоким и низким уровнем опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), пороговое значение — 20 %

Fig. 2. EFS by TIL level, high ($\geq 20\%$) vs low ($< 20\%$)

анализ с дихотомизацией показателя TILs; пороговое значение 20 % было выбрано на основании максимизации различий между кривыми выживаемости при сохранении статистической устойчивости модели. При использовании данного порога в группе пациенток с уровнем TILs ≥ 20 % неблагоприятные события в течение периода наблюдения не регистрировались, тогда как в группе с уровнем TILs < 20 % было отмечено пять неблагоприятных событий.

Медиана бессобытийной выживаемости в обеих подгруппах достигнута не была. При сравнении кривых бессобытийной выживаемости статистически значимых различий выявлено не было, что, вероятно, связано с ограниченным числом событий и относительно коротким периодом наблюдения (рис. 2).

Обсуждение

В представленном исследовании проведен комплексный анализ клинико-морфологических факторов, ассоциированных с достижением полного патоморфологического ответа у пациенток с ТНРМЖ, получавших платиносодержащую НАХТ. Согласно полученным данным, pCR достигнут у 55 % пациенток, что сопоставимо с результатами крупных многоцентровых исследований, в т. ч. *CALGB 40603 (Alliance)* [4], *BrighTNess* [14] и *GeparSixto* [3], где частота полного ответа при применении платиносодержащих схем варьировала от 45 % до 60 %. Эти данные подтверждают, что добавление препаратов платины к стандартным режимам антрациклин-таксановой терапии достоверно повышает частоту pCR у пациенток с ТНРМЖ.

В нашем исследовании более высокая вероятность достижения pCR наблюдалась у пациенток молодого возраста, с меньшим размером опухоли, высокой степенью злокачественности (Grade 3), повышенной пролиферативной активностью (Ki-67) и наличием герминальных мутаций в генах *BRCA 1,2*. Подобные закономерности отмечались и в других клинических исследованиях, где молодой возраст и высокая клеточная пролиферация рассматривались как признаки повышенной химиочувствительности опухоли [2, 5, 6].

Особое значение в многофакторном анализе продемонстрировали наличие мутаций в генах *BRCA 1,2* и высокий уровень Ki-67. Повышенная чувствительность опухолей с дефицитом гомологичной репарации (*HRR*) к платиносодержащим препаратам подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными. В частности, показано, что *BRCA1,2*-дефицитные опухоли демонстрируют

значительно более высокие частоты pCR при лечении цисплатином и карбоплатином [15–19]. Этот эффект связан с неспособностью клеток с нарушением *HRR* восстанавливать двуцепочечные разрывы, индуцированные платиновыми соединениями.

Так, в исследовании Т. Byrski и соавт. (2009 г.) у 9 из 10 пациенток с мутацией в гене *BRCA1* было отмечено достижение pCR после проведенной цисплатин-содержащей НАХТ [16]. А в более позднем рандомизированном когортном исследовании TNT 2014 г. было отмечено, что объективный ответ при применении карбоплатина наблюдался в два раза чаще, чем при применении доцетаксела у пациенток с метастатическим ТНРМЖ с мутацией в гене *BRCA 1/2* [19].

Эта закономерность была подтверждена в исследованиях *BrighTNess* [14] и *NeoSTOP* [20], где добавление карбоплатина достоверно повышало частоту pCR, особенно у пациенток с *HRD*-позитивными опухолями. Аналогичные данные продемонстрированы в рандомизированных исследованиях Gupta и соавт., представленном на конгрессе по *PMЖ SABCS 2022* [21] и *CALGB 40603* [4], где отмечалось увеличение частоты pCR при включении платины в режимы НАХТ у пациенток с ТНРМЖ. Полученные нами результаты согласуются с этими наблюдениями и подтверждают роль *HRR*-дефицита как биомаркера чувствительности к платиносодержащей терапии.

Высокий уровень Ki-67 также показал достоверную связь с вероятностью достижения pCR, что отражает биологические особенности ТНРМЖ: опухоли с высокой пролиферативной активностью более восприимчивы к цитотоксическим препаратам. Аналогичные результаты сообщались в популяционном когортном исследовании Toli и соавт. [6], где высокий Ki-67 ассоциировался с большей вероятностью полного патоморфологического ответа, а также более благоприятными долгосрочными исходами.

Связь высокого уровня Ki-67 и достижения pCR была четко определена в исследовании Ruo-Xi Wang и соавт., опубликованном в журнале «Scientific Reports» в 2016 г., где было отмечено, что среди включенных в исследование пациенток с местнораспространенным ТНРМЖ после платиносодержащей НАХТ, наибольшее количество pCR наблюдалось при индексе Ki-67 более 50 % [22].

Дополнительное внимание в исследовании уделено роли опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) как потенциального биомаркера ответа на НАХТ. Полученные результаты показали статистически значимо более высокий медианный уровень TILs в группе пациенток,

достигших pCR, однако при многофакторном анализе данный параметр не сохранил независимого предиктивного значения. Подобные наблюдения отмечались и в ряде других исследований, где TILs демонстрировали корреляцию с вероятностью pCR при унивариантной оценке, но теряли статистическую значимость при включении в модель вместе с клинико-морфологическими предикторами, такими как размер опухоли, степень злокачественности и пролиферативная активность (Ki-67) [23]. В исследовании *Абдуллаевой и соавт.* (2024), у пациентов с высоким уровнем TILs (< 40 %) не было выявлено влияния на частоту достижения pCR, однако показатели трехлетней БСВ были лучше у пациентов с высоким уровнем TILs, тогда как в настоящем исследовании оценка отдаленных временных точек выживаемости была ограничена коротким периодом наблюдения [24].

Следует отметить, что в современных биомаркерных исследованиях иммунная активность опухолевого микроокружения оценивается не только морфологически, но и на молекулярном уровне. В частности, в эксплораторном анализе исследования KEYNOTE-522, представленном на конгрессе SABCS 2024 (LB1-07), сообщалось о связи T-cell-inflamed GEP с частотой достижения pCR и бессобытийной выживаемости на фоне терапии пембролизумабом [25]. Этот показатель частично коррелирует с уровнем TILs, однако характеризует не количество инфильтрирующих клеток, а их функциональную активность, что подчеркивает необходимость комплексной оценки морфологических и молекулярных параметров иммунного микроокружения.

С практической точки зрения, результаты анализа TILs в настоящей работе следует рассматривать как предварительные. При умеренной дискриминирующей способности ($AUC \approx 0,65$) детализированная интерпретация пороговых значений не представляется целесообразной, поскольку такие значения могут быть статистически нестабильными и клинически малозначимыми. Оптимально рассматривать TILs в качестве непрерывной переменной или делить на категории с клинически интерпретируемыми границами (например, < 10 %, 10–20 %, ≥ 20 %). Для окончательного определения прогностического значения TILs при ТНРМЖ требуются более крупные проспективные когорты с параллельным исследованием молекулярных сигнатур иммунной активности (T-cell-inflamed GEP, TMB и др.).

В анализе выживаемости достижение pCR ассоциировалось со статистически значимым снижением риска прогрессирования или смерти ($HR = 0,29$; $p = 0,007$), что согласуется с результатами KEYNOTE-522 [10], где показано,

что остаточная опухолевая нагрузка (RCB) после НАХТ является мощным предиктором бессобытийной выживаемости у пациенток с ТНРМЖ. Таким образом, pCR может рассматриваться как достоверный суррогатный маркер долгосрочного прогноза в данной популяции.

Ограничениями настоящего исследования являются умеренный объем выборки, ограниченный период наблюдения, что в т. ч. не позволило оценить отдаленные показатели бессобытийной выживаемости и ограничивает интерпретацию прогностического значения отдельных факторов в отношении долгосрочных исходов, включая уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs). Кроме того, возможная мультиколлинеарность между отдельными параметрами (размер опухоли, Ki-67, Grade), что могло повлиять на устойчивость многофакторной модели. Тем не менее, выявленные закономерности согласуются с современными представлениями о биологии ТНРМЖ и результатами международных клинических исследований, отражая общие тенденции для этой когорты.

Заключение

Таким образом, полученные данные подтверждают, что наличие мутаций в генах *BRCA 1,2* и высокий уровень Ki-67 являются независимыми предикторами достижения pCR, а достижение полного ответа достоверно ассоциировано с улучшением бессобытийной выживаемости. Перспективным направлением дальнейших исследований является интеграция иммунологических и геномных характеристик (в частности, уровня TILs и статуса *HRD*) в прогностические модели для оптимизации отбора пациенток, получающих платиносодержащую и иммуноопосредованную терапию при ТНРМЖ. Полученные данные могут служить основой для разработки прогностических моделей стратификации риска при ТНРМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER*Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2024.-URL: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/> (30.08.2025).
2. Liedtke C., Mazouni C., Hess K., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(10): 1809-1815.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.22.02572>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02572?af=1>.
3. Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 747-756.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70160-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70160-3/abstract).
4. Sikov W., Berry D., Perou C., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33(1): 13-21.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.0572?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
5. Geyer C.E., Sikov W.M., Huober J., et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022; 33(4): 384-394.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009>.-URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(22\)00018-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)00018-7/fulltext).
6. Toli M., Liu X., Massa D., et al. Prognostic significance of tumour Ki-67 dynamics during neoadjuvant treatment in patients with breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2025; 58, 101432.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101432>.-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(25\)00224-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(25)00224-8/fulltext).
7. Sohn J., Kim G.M., Jung K.H., et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo) adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(17 suppl): LBA502-LBA502.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA502.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA502.
8. Рассказова Е.А., Болотина Л.В., Занозина Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Неoadъювантная лекарственная терапия и онкологические результаты лечения больных раком молочной железы I-II стадии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2025; 14(1): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2025140115>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2025/1/12305218X2025011005>. [Rasskazova E.A., Bolotina L.V., Zanozina E.A., Zikiryakhodjaev A.D. Neoadjuvant drug therapy and oncological outcomes in patients with stage I-II breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2025; 14(1): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2025140115>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2025/1/12305218X2025011005> (In Rus)].
9. Schmid P., Cortés J., Dent R., et al. LBA18 Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): S1257.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753423041522?via%3Dihub>.
10. McLaughlin S., Abelman R., Fell G., et al. A phase 2 study of response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan and pembrolizumab (SG/P) in patients with early-stage triple-negative breast cancer: results from the NeoSTAR trial. *J Clin Oncol.* 2025; 30(16 suppl).-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.511.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.511.
11. Bardia A., Mayer I., Vahdat L., et al. Sacituzumab govitecan-hzyi in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 741-751.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814213>.
12. Wolmark N., Wang J., Mamounas E., et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *JNCI Monogr.* 2001; 2001(30): 96-102.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469>.-URL: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2001/30/96/936263?login=true>.
13. Pusztai L., Denkert C., O'Shaughnessy J., et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol Elsevier.* 2024; 35(5): 429-436.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002>.-URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(24\)00046-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)00046-2/fulltext).
14. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M., et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a randomized phase III trial. *Lancet.* 2024; 404(10457): 100-110.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00046-2).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS0140-6736\(24\)00046-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS0140-6736(24)00046-2/fulltext).

- ative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol Elsevier*. 2018; 19(4): 497-509.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6).-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204518301116?via%3Dihub>.
15. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(7): 1145-1153.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.4725>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.4725>.
 16. Byrski T., Huzarski T., Dent R. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115(2): 359-363.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0128-9>.
 17. Turner N.C., Tutt A.N. Platinum chemotherapy for *BRCA1*-related breast cancer: do we need more evidence? *Breast Cancer Res.* 2012; 14(6): 115.-DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr3332>.-URL: <https://breast-cancer-research.biomed-central.com/articles/10.1186/bcr3332>.
 18. Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н. Современные подходы к системному лечению *BRCA*-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2023; 10(3): 8-14.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-3-8-14>.-URL: <https://umo.abvpress.ru/jour/article/download/564/308>. [Enaldieva D.A., Krivorotko P.V., Imyanitov E.N. Current approaches to systemic treatment of *BRCA*-associated triple-negative breast cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2023; 10(3): 8-14.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-3-8-14>.-URL: <https://umo.abvpress.ru/jour/article/download/564/308> (In Rus)].
 19. Tutt A., Tovey H., Cheang MC., et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*-ness subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicine*. 2018; 24: 628-637.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>.-URL: https://www.nature.com/articles/s41591-018-0009-7?error=cookies_not_supported&code=012e3d9b-de01-4f5d-ab67-60343f10d4f8.
 20. Sharma P., Kimler B.F., O'Dea A., et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2021; 27(4): 975-982.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3646>.-URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/4/975/125183/Randomized-Phase-II-Trial-of-Anthracycline-free>.
 21. Gupta S., Nair N., Hawaldar R.W., et al. Addition of carboplatin to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2026; 44(1): 9-19.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01023>.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-25-01023?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
 22. Wang RX., Chen S., Jin X., Shao Z.M. Value of Ki-67 expression in triple-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel plus carboplatin. *Sci Rep Nature Publishing Group*. 2016; 6(1): 30091.-DOI: <https://doi.org/10.1038/srep30091>.-URL: <https://www.nature.com/articles/srep30091>.
 23. Denkert C., Minckwitz G., Darb-Esfahani S., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 40-50.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30904-X](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30904-X).
 24. Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., et al. Прогностическая роль TILs при платиносодержащей неoadjuvant химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 533-540.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/3-24-Predictive-and-Prognostic>. [Abdullayeva S.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S., et al. The predictive role of TILs in platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 533-540.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/3-24-Predictive-and-Prognostic> (In Rus)].
 25. O'Shaughnessy J., Cortes J., Dent R., et al. Exploratory biomarker analysis of the phase 3 KEYNOTE522 study (LB107). San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). 2024; Abstract LB107.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-LB1-07>.-URL: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/31/12_Supplement/LB1-07/752415/Abstract-LB1-07-Exploratory-Biomarker-Analysis-of.

Поступила в редакцию / Received / 25.11.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 06.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгения Игоревна Ратова / Evgenia I. Ratova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5505-037X>; eLibrary SPIN: 5434-0880; Web of Science ResearcherID: MDS-7101-2025.

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; eLibrary SPIN: 2787-5414; AuthorID (Scopus): 594953.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; eLibrary SPIN: 1759-8101; AuthorID (Scopus): 96775.





© Israa Hasan Ali, Fadhel Mohammed Lafta

The Oncogenic Influence of PIM1, Leptin and IL20 in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients*

Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Republic of Iraq

© Исраа Хасан Али, Фадхел Мохаммед Лафта

Онкогенное влияние PIM1, лептина и IL20 у пациенток с впервые выявленным раком молочной железы**

Биологический факультет, научный колледж Багдадского университета, Багдад, Республика Ирак

Aim. The underlying biological processes are crucial for understanding the process of breast tumorigenesis. Accordingly, the present study aims to investigate the impact of the expression of key cellular components [PIM1, leptin hormone (LEP) and Interleukin 20 (IL20)] in both of breast benign lumps and malignant cancer.

Materials and Methods. For this purpose, a serum blood samples were collected from all participants, including 50 newly diagnosed breast cancer, 23 with benign breast lumps and 45 age-matched healthy controls. The expression of PIM1 was assessed by qRT-PCR, while serum LEP and IL 20 were estimated via ELISA technique.

Results. The result of this study showed PIM1 gene expression was significantly ($p < 0.0134$) elevated in breast cancer patients at both malignant and benign level (2.76 ± 0.27 and 2.84 ± 0.42) relative to that of healthy controls. PIM1 expression seemed to be significantly influenced ($p > 0.05$) by breast cancer's age and menopausal status. Serum leptin levels also was significantly increased ($p < 0.001$) in patients diagnosed with breast cancer in comparison to that in benign breast lumps and healthy control (2 ± 0.14 vs 0.69 ± 0.014 and 0.64 ± 0.03 ng/ml, respectively). Age and menopausal status were seeming to significantly ($p < 0.05$) affecting leptin serum levels of the assessed breast cancer patients. IL-20 serum levels showed a significant increase ($p < 0.05$) in patients with benign breast lumps compared to malignant breast cancer patients and healthy control groups.

Conclusion. Overall, the present study findings suggest that oncogenic PIM1 gene, LEP, and IL-20 expression are being selected to confer growth advantage for breast cells toward malignant transformation for both benign and malignant transformation of breast cell.

Keywords: breast cancer; oncogenic; PIM1; LEP hormone; IL20

For Citation: Israa Hasan Ali, Fadhel Mohammed Lafta. The oncogenic influence of PIM1, leptin and IL20 in newly diagnosed breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 35-41.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2459

Цель. Понимание ключевых биологических процессов, лежащих в основе канцерогенеза, имеет решающее значение для изучения развития опухолей молочной железы. Целью настоящего исследования была оценка роли ключевых клеточных регуляторов [PIM1, гормона лептина (LEP) и интерлейкина-20 (IL-20)] в патогенезе как доброкачественных, так и злокачественных новообразований молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациенток с впервые диагностированным раком молочной железы, 23 пациентки с доброкачественными образованиями и 45 здоровых женщин контрольной группы, сопоставимых по возрасту. У всех участниц были взяты образцы сыворотки крови. Экспрессию PIM1 оценивали методом количественной ПЦР (qPCR), а сывороточные уровни лептина и IL-20 определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Экспрессия гена PIM1 была достоверно повышена ($p = 0,0134$) как в группе пациенток с раком молочной железы, так и в группе с доброкачественными образованиями ($2,76 \pm 0,27$ и $2,84 \pm 0,42$ усл. ед. соответственно) по сравнению с контрольной группой. На уровень экспрессии PIM1 вероятно значимое влияние оказывали возраст ($p < 0,05$) и менопаузальный статус ($p < 0,05$) пациенток. Уровень лептина в сыворотке также был значимо повышен ($p < 0,001$) у пациенток с раком молочной железы ($2,00 \pm 0,14$ нг/мл) по сравнению с группами доброкачественных образований ($0,69 \pm 0,014$ нг/мл) и контроля ($0,64 \pm 0,03$ нг/мл). На сывороточный уровень лептина существенно влияли возраст и менопаузальный статус ($p < 0,05$). Концентрация IL-20 в сыворотке была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе доброкачественных образований по сравнению с пациентками с раком молочной железы и контрольной группой.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что повышенная экспрессия онкогенных факторов PIM1, лептина и IL-20 может способствовать пролиферации клеток и создавать благоприятные условия как для злокачественной трансформации, так и для формирования доброкачественных опухолей молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; онкогенез; PIM1; лептин; IL20

* The article contains an online application that contains additional materials <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-26-The-Oncogenic-Influence>.

** Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-26-The-Oncogenic-Influence>.

Globally, the lifetime risk of breast cancer among women in the general population has increased, with the annual number of new cases and deaths expected to double by 2040 — reaching over 3 million new cases and 1 million deaths per year [1]. Greater efforts are needed to understand the biological events associated with its development. Indeed, oncogenic alterations can trigger cellular transformation and carcinogenesis [2]. Over the past three decades, breast cancer incidence and mortality rates have risen due to changes in risk factor profiles, improvements in cancer registry, and increased cancer detection [3]. Among the many cancer-associated genetic alterations, those that promote cellular expansion and proliferation are considered especially important in distinguishing driver mutations from passenger mutations. Due to variations in structural, histopathological, and biological features, breast cancer is one of the most heterogeneous diseases to study. It is also the leading cause of cancer-related death among Iraqi women, accounting for approximately one-third of all carcinoma cases reported in the country in 2019 [4].

Notably, oncogenes can induce genomic instability by increasing conflicts between replication and transcription. This suggests a crucial role for the oncogenic alterations in promoting tumorigenesis.

PIM1 is a proto-oncogene that phosphorylates, and regulates the activity of a number of key proteins encompassed in cellular proliferation, differentiation and apoptosis. Through its role in the inhibition of apoptosis and the regulation of cell division, *PIM1* has been linked to carcinogenesis [5]. In normal tissues, PIM1 expression is practically untraceable, however, in hematological malignancies and a large number of solid tumors, increased PIM1 expression has been correlated with the disease's stage [6]. This suggests that PIM1 expression could serve as a potential biomarker for cancer detection and progression.

Additionally, leptin hormone is a protein known for its influence in regulating body weight on a long-term basis, and has been shown to act as a mitogen, an inflammatory and pro-angiogenic factor that prompts cancer cell proliferation and tumor angiogenesis. As a mitogen, which refers to a small bioactive protein or peptide that induces division, several lines of evidence have suggested an involvement of leptin in cancer development [7]. Moreover, leptin signaling induces cancer stem cells, which are blamed for cancer recurrence and drug resistance [8]. Notably, the biological effect of leptin on inducing ovarian cancer cell growth was mediated by an increase in cyclin D1 and Mcl-1 expression after the activation of the PI3K/Akt and MEK/ERK1/2 signaling axes [9]. Leptin has the

ability to stimulate epithelial–mesenchymal transition (EMT) which enables cells to gain a metastatic phenotype. Also, leptin has the potential to induce multiple immunosuppressive mechanisms, drug resistance, and evasion of apoptosis [10].

Furthermore, data suggests that leptin maintains cancer stem-like properties in gastric cancer cells. In the same manner, IL20, which is a protein normally involved in regulating angiogenesis, wound healing, epithelial cell proliferation, prevention of apoptosis of epithelial cells, regulation of differentiation of keratinocytes during inflammation, and the expansion of multipotential hematopoietic progenitor cells, has also been linked to tumorigenesis. A number of studies have reported tumor-promoting effects for IL20 in solid cancers [11].

Aberrant expression of genes or their products (proteins) often occurs at very large numbers of loci in malignant cells. Thus, it may be reasonable to use a panel of multiple markers to increase the patient's stratification accuracy [12]. The present study sought to examine the expression patterns the expression patterns of PIM1, IL20, and LEP levels in relation to breast cancer at both benign and malignant levels in a set of Iraqi women patients. In addition to the assessment of their association with some breast cancer-related clinical features such as age, body mass index (BMI), and menopausal status.

Subjects and Methods

Fig. 1 summarizes the main methods and the outcome of the study. Starting with collecting samples and ending with analyzing the data.

Collection of blood sample

Blood samples were collected from a total number of 118 female participants with breast tumors and healthy controls (age range 30 to 70 years) during the period extending from December 2023 to June 2024 for molecular analysis. Samples and clinical data were obtained from the histopathology reports of Al-Yarmouk Teaching Hospital, Al-Amal Hospital, and Al-Alwiyya Maternity Teaching Hospital in Baghdad- Iraq. All patients were diagnosed according to the adopted hospital's clinical protocols through ultrasound and mammography examinations, the blood sera were collected from newly diagnosed women with malignant and benign breast tumor, depending on the histopathologist's examination, such as taking FNA and biopsies, to determine the degree of morphological changes and behavior of these cells. Participants were subdivided into three groups: Group 1 was assigned as control group consisting of 45 healthy females, Group 2 includes 23 patients with benign breast lumps, and Group 3 included 50 females with newly diagnosed

malignant breast cancer. Several demographic characteristics (age, weight, and height) were also collected from all participants in this study.

The study design has been approved by the College of Science Research Ethics Committee at the University of Baghdad (Ref. No. 0923/0074, dated the 25th of September 2023).

Estimation of human leptin (LEP) hormone and IL20 by ELISA technique

The serum level of leptin (LEP) hormone and IL20 was assessed in all investigated participants. For this purpose, serum was separated from the collected blood samples by centrifugation and stored in collection Eppendorf tubes. The human LEP ELISA kit (Cat. No. RE2739H/reed biotech) and IL 20 ELISA kit (Cat. No. ELK1291/ELK Biotechnology) were used according to the manufacturer's instructions.

Estimation of *PIM1* expression level by q-PCR analysis

For RNA extraction, a volume of 250 µl of the collected blood samples from each participant was added to 500 µl of TRIzol® LS reagent (Invitrogen company, USA) as (1:2) in Eppendorf tubes. The RNA was extracted using Easy Pure® Blood RNA Kit (TransGen Biotech Company, China) according to the protocol provided by the manufacturer. The extracted RNA was then converted to cDNA by ProtoScript® First Strand cDNA Synthesis Kit. GAPDH was used in this study as a housekeeping gene. All the primers sequence used in this study were from macrogen® (Korea). The primers design used in this study was used for the assessment of *PIM1* relative expression are as following: *PIM1* forward 5'- GTCCTGCTGAAGAAGGTGAGC-3', and *PIM1* reverse 5'-GAAGAGATCTTGCACCG-

GCTC-3'. GAPDH primers sets were adapted as a candidate HKG with the forward primer sequence of 5'-GTCTCCTCTGACTTCAA-3', and GAPDH reverse primer of 5'-ACCACCCTGTTGCTGTA-3'. The quantitative real time qRT-PCR analysis method was used to evaluate *PIM1* gene expression in the investigated subjects. The *PIM1* expression fold change was estimated through the adaptation of Livak's $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formula [13].

Statistical analysis

All raw data were subjected to statistical analysis via SPSS (version 27, IBM), GraphPad Prism (version 8.4), and Microsoft Excel 2016. Statistical analyzes included analysis of variance One-Way ANOVA and independent t-tests. Data are presented as Mean $\pm$ S.E., with a p-value of < 0.05 considered statistically significant [14].

Results

PIM1 gene expression in the newly diagnose breast cancer patients

The results displayed a significant elevation ($p < 0.0134$) in expression of the *PIM1* gene in breast cancer patients at both malignant and benign levels (2.76 ± 0.27 and 2.84 ± 0.42) compared to healthy women (table 1). This finding suggests that *PIM1* expression is implicated in both benign and malignant transformation of breast cells (potentially being selected to confer a growth advantage for breast cells toward malignant transformation). Further detailed analysis of the *PIM1* gene expression levels based on the different age categories of the assessed breast cancer patients showed that those diagnosed at older ages (61–70 yrs) seemed to have significantly ($p = 0.034$) higher expression

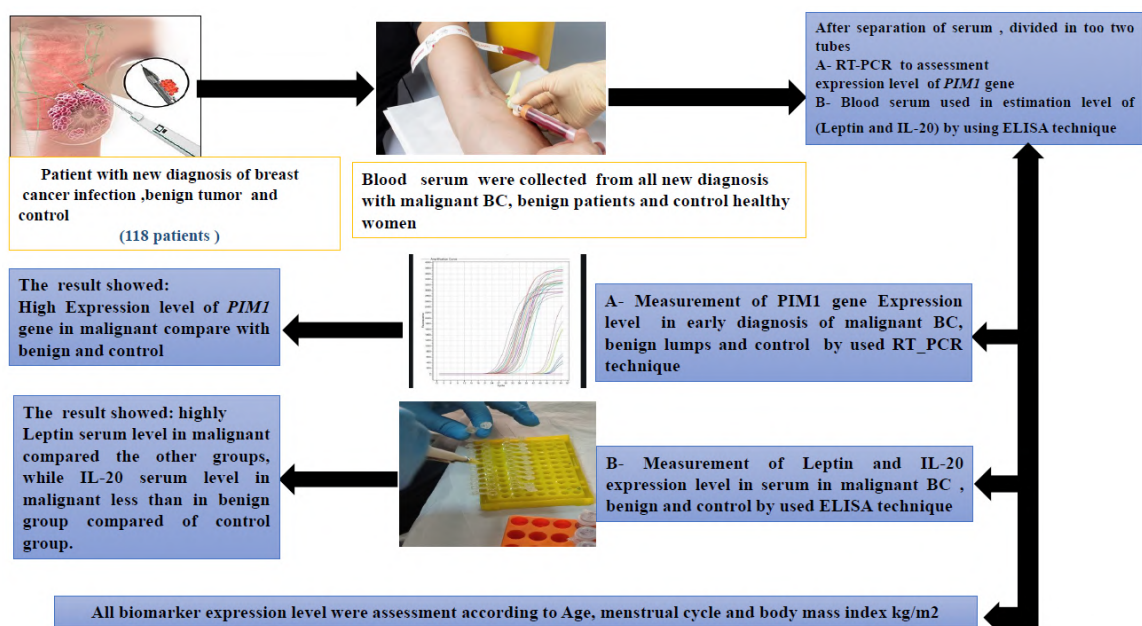


Fig. 1. Schematic overview of the main practical steps and principal finding

levels of PIM1 than patients presenting the disease at younger ages (30–40 yrs and 41–60 yrs). PIM1 expression average fold change was shown to be almost doubled in breast cancer cases diagnosed at older ages > 61 years: 4.25 ± 0.93 . The younger women (aged) 30–40 yrs showed the second most dangerous aged group affected by cancer development: 2.7 ± 0.8 , while 2.5 ± 0.27 was diagnosed in 41–60-year-olds. Similarly, PIM1 expression fold change was shown to increase significantly in post-menopausal newly diagnosed breast cancer patients than those presenting the disease in the pre-menopausal period (3.1 ± 0.42 vs 2.2 ± 0.27 , respectively). However, PIM1 expression does not seem to be affected by the body mass index (BMI) of the newly diagnosed breast cancer patients. PIM1 expression fold for diagnostic breast cancer patients

Table 1. PIM1 expression fold level in different study groups of women with early-diagnosed breast cancer

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Groups	No.	PIM1 expression level
Control	45	1 ± 0
Benign	23	2.84 ± 0.42
Malignant	50	2.76 ± 0.27
P-value	-	0.0134*

Table 2. Association of PIM1 expression with clinical parameters in women with early-diagnosed breast cancer

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Age categories	No.	PIM1 expression level
30–40	16	2.7 ± 0.8
41–60	25	2.5 ± 0.27
61–70	32	4.25 ± 0.93
Eta-squared	-	0.083
P-value		0.034*

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Menstrual status	No.	PIM1 expression level
Premenopausal	32	2.2 ± 0.27
Postmenopausal	41	3.1 ± 0.42
Cohen's d	-	-0.502
P-value		0.047*

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
BMI (kg/m ²)	No.	PIM1 expression level
Normal	9	2.9 ± 0.63
Overweight	27	2.8 ± 0.5
Obese	37	2.7 ± 0.32
Eta-squared	-	0.000
P-value		0.992 NS

Data are presented as mean $\pm$ standard error. *P < 0.05 indicates statistical significance; NS = not significant (p > 0.05)

•Eta-squared = one-way ANOVA effect size (small = 0.01, medium = 0.06, large = 0.14)
•Cohen's d = independent t-test effect size (small = 0.2, medium = 0.5, large = 0.8)

with normal weight was 2.9 ± 0.63 , while it was 2.8 ± 0.5 and 2.7 ± 0.32 for those within overweight and obese BMI categories (table 2) Fig. 2 (online suppl.).

Leptin serum levels assessment at breast cancer presentation

LEP serum levels were shown to increase significantly (p < 0.001) in patients diagnosed with breast cancer in comparison to those in benign breast lumps and healthy cases: 2 ± 0.14 vs 0.69 ± 0.014 and 0.64 ± 0.03 pg/mL, respectively (table 3). Additionally, serum levels of LEP hormone were shown to be significantly higher (p = 0.0148) in breast cancer diagnosed at older ages > 60 years compared to those presenting the disease at younger ages: 2.8 ± 0.41 vs 2.05 ± 0.5 for benign and 1.9 ± 0.155 for healthy women, respectively.

Table 3. LEP expression level in different study groups of women with early-diagnosed breast cancer

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Groups	No.	LEP expression level (ng/mL)
Control	45	0.64 ± 0.03
Benign	23	0.69 ± 0.014
Malignant	50	2 ± 0.14
P-value	-	0.001***

Table 4. Association of LEP expression in breast cancer study group based on age categories, menstrual cycle and BMI Kg/m²

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Age categories	No.	LEP expression level (ng/mL)
30–40	10	2.05 ± 0.5
41–60	52	1.9 ± 0.155
61–70	11	2.8 ± 0.41
Eta-squared	-	0.098
P-value		0.0148*

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Menstrual Cycle	No.	LEP expression level (ng/mL)
Premenopausal	35	1.47 ± 0.71
Postmenopausal	38	2.4 ± 0.95
Cohen's d	-	-0.792
P-value		0.0014**

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
BMI (kg/m ²)	No.	LEP expression level (ng/mL)
Normal	8	2.37 ± 0.11
Overweight	25	2.03 ± 0.29
Obese	40	1.9 ± 0.19
Eta-squared	-	0.013
P-value		0.737 NS

Data are presented as mean $\pm$ standard error. *p < 0.05, **p < 0.01 indicate statistical significance; NS = not significant (p > 0.05)

•Eta-squared = one-way ANOVA effect size (small = 0.01, medium = 0.06, large = 0.14)
•Cohen's d = independent t-test effect size (small = 0.2, medium = 0.5, large = 0.8)

Furthermore, women presenting with breast cancer postmenopausally were shown to have significantly ($p = 0.0014$) higher leptin levels than those diagnosed in the premenopausal status: 2.4 ± 0.95 and 1.47 ± 0.71 , respectively (table 4). While leptin serum levels did not differ significantly ($p = 0.737$) between women presenting breast cancer at different BMI categories (normal weight vs overweight vs obese; 2.37 ± 0.11 , 2.03 ± 0.29 , 1.9 ± 0.19 , respectively). The expression of LEP hormone was also presented in (Fig. 3, online suppl.).

IL20 serum levels assessment at breast cancer presentation

IL-20 serum levels showed significant differences ($p = 0.031$) between benign and malignant breast cancer patients in comparison to their healthy counterparts (table 5). This finding suggests potential

Table 5. IL20 expression level in different study groups of women with early-diagnosed breast cancer

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Groups	No.	IL20 expression level (ng/mL)
Control	45	0.64 ± 0.03
Benign	23	0.69 ± 0.014
Malignant	50	0.64 ± 0.009
P-value	-	0.031*

Table 6. Association of IL20 expression level in breast cancer study group according to age categories, menstrual cycle and BMI kg/m²

		Parameters (Mean $\pm$ SE)
Age categories	No.	IL-20 expression level (ng/ml)
30–40	8	0.66 ± 0.03
41–60	56	0.65 ± 0.012
61–70	9	0.62 ± 0.014
Eta-squared	-	0.022
P-value		0.586 NS

Menstrual Cycle		
Premenopausal	32	0.65 ± 0.02
Postmenopausal	41	0.64 ± 0.01
Cohen's d	-	-0.012
P-value		0.809 NS

BMI (kg/m ²)		
Normal	7	0.65 ± 0.03
Overweight	23	0.63 ± 0.02
Obese	43	0.64 ± 0.012
Eta-squared	-	0.01
P-value		0.788 NS

Data are presented as mean $\pm$ standard error. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ indicate statistical significance; NS = not significant ($p > 0.05$)

•Eta-squared = one-way ANOVA effect size (small = 0.01, medium = 0.06, large = 0.14)

• Cohen's d = independent t-test effect size (small = 0.2, medium = 0.5, large = 0.8)

involvement of IL20 as a stemness modifier that contributes to breast carcinogenic events. Conversely, the serum levels of IL20 did not show significant differences among the other different assessed age groups (table 6). IL-20 serum levels were comparable in both premenopausal and postmenopausal diagnosed breast cancer patients. Similarly, IL20 serum levels were almost the same in the assessed BMI subgroups of the investigated newly diagnosed breast cancer cases (fig. 4, online suppl.).

Discussion

Understanding why the breast is the most common organ in the female body affected by cancer is of great research interest. Consequently, efforts have been allocated to identify how transformation-associated biological alterations contribute to breast cancer initiation and progression [15, 16, 17]. The present study has identified a significant impact of the alteration in *PIM1* expression in the breast cancer pathogenesis. This is evident in patients with both benign breast lumps and breast cancer who have elevated levels of *PIM1* expression. As an oncogenic driver that requires the maintenance of a tumorigenic phenotype in MYC-expressing solid tumors [18], *PIM1* expression seemed to be needed to be maintained at a higher level for both breast pre-tumorigenic and malignant phenotypes. Notably, the *PIM1* overexpression was shown to be associated with older age and post-menopausal status in the assessed women with breast cancer cases. The debate about *PIM1* overexpression has gained fresh prominence with many arguing its role in tumorigenesis and treatment resistance in many different types of cancer [5]. This information could be used to develop *PIM1* directly-targeted interventions aimed at inhibiting its expression to investigate their potential in improving patient outcomes and spare them from treatment overdose.

A similar association has been observed for leptin serum levels in the assessed breast cancer cases where its levels were shown to increase in malignant breast tumor cases, especially those diagnosed at older ages (61–70 yrs) with an elevated level in the post-menopausal status. In this regard, a large body of evidence has suggested an involvement of high circulating leptin levels in a wide spectrum of solid tumors. As a proangiogenic, pro-invasive and mitotic factor, leptin has been blamed as a key contributor to breast cancer development [19]. This is quite an interesting research venue as the qualitative analysis of the circulating leptin level might help to gain insights into breast tumor types and their progression. The association between leptin and obesity is well-acknowledged due to its role in regulating appetite and energy expenditure [20]. However, obesity is known as

the most common tumor risk factor to create a mitogenic microenvironment that influences tumor initiation and progression. On the other hand, insulin is the most obesity-related hormone. The actions of insulin on adipose tissue, skeletal muscle, smooth muscle; and the liver can be related to the increased release of leptin in obese women [21]. This appears to be consistent with the finding of the present study that highlights elevated leptin serum levels in the assessed breast cancer cases. Apart from being a bridge from obesity to breast malignancy, leptin circulating levels and leptin receptors are overexpressed in multiple types of cancer and might be a useful biomarker for stratifying cancer patients into different prognostic categories.

While cytokines have been determined to be the most released molecules in the loss of immune tolerance in many diseases [22], serum levels of IL-20, which is linked to tumorigenesis via its involvement in the regulation of regulating angiogenesis, epithelial cells proliferation, and prevention of epithelial cells apoptosis [23], are in line with our finding, which showed a significant difference between the assessed breast cancer cases, especially those with benign breast lumps and their healthy counterparts, which indicates a role in lump initiation. Regardless, IL20 could play a critical role in enhancing the stem cell modifier and promoting the formation of an immunosuppressive microenvironment in BC patients [24]. Considering that women with benign breast lumps have a 70 % higher risk of developing breast cancer than those who are not, aberrant circulating levels of IL-20 could be useful components in the risk assessment of breast cancer [25]. It is noteworthy that, depending on the situation, cytokines such as IL-20 can have both pro- and anti-tumorigenic properties in some cases. A promising path toward the development of therapeutics is the comprehension of the dual function of cytokine IL20 within the TME and its interactions with the characteristics of breast cancer cells [26]. It has been indicated that these cytokines and their receptors are secreted in both pathological and physiological conditions. Thus, another related study recommends that the slight release of IL-20 during the early stages of tumor growth due to inflammation encourages the mutagenesis of tumor cells and accelerates their transformation into a highly malignant state in the future [27], as shown in the current study.

Thus, because benign illnesses frequently entail strong immunological and inflammatory responses and ILs, like IL-20, are generated primarily as part of a local inflammatory response and spill into circulation, interleukins may be somewhat higher in benign breast disease. While the TME may maintain localized cytokine activation in malignancy, however, to increase their chances of survival, many

malignant tumors usually avoid or inhibit a variety of immune response mechanisms and immune cells.

As breast cancer is classified as the first among cancers affecting women in the Iraqi population, and it is associated with genetic and epigenetic alterations [28], consistent with the findings of the present study, several lines of evidence suggest a significant impact of IL-20 and its cellular receptor in the enhancement the stemness phenotype and promotion of the formation of an immunosuppressive microenvironment in breast tumor.

Conclusion

Collectively, the present study findings have highlighted the potential association of key cellular components (PIM1, leptin, and IL-20) with breast cancer diagnosis, prognosis, and presentation. This could be investigated further in a larger cohort of breast cancer cases to gain deeper insights into the cellular events that trigger such a devastating health issue.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in this work.

Funding

The work was performed without any external funding.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the College of Science Research Ethics Committee at the University of Baghdad (Ref. No. 0923/0074, dated 25 September 2023). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, preparation of study design as well as acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the Department of Pathology and the Women's Health Unit at Al-Elwea Maternity Hospitals, Baghdad, Iraq, for facilitating sample collection.

REFERENCES

1. Arnold M., Morgan E., Rumgay H., et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. 2022; 66: 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>.
2. Al-Bedairy I., Shamsa M., Salim S.A., et al. FOXA1 expression in Iraqi women with ER+ breast cancer. *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci*. 2021; 2(02): 106-119.-DOI: <https://doi.org/10.47419/bjbabs.v2i02.43>.
3. Al-Rubaye R., Al-Jumaily R. High tumor levels of Ki-67, VEGF and endostatin are associated with progression of

- breast cancer in iraqi women. *Egypt J Hosp Med*. 2023; 90(1): 79-83.-DOI: <https://doi.org/10.21608/ejhm.2023.279199>.
4. Mutar M.T., Goyani M.S., Had A.M., Mahmood A.S. Pattern of presentation of patients with breast cancer in Iraq in 2018: A cross-sectional study. *J Glob Oncol*. 2019; (5): 1-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jgo.19.00041>.
5. Choudhury R., Bahadi C.K., Ray I.P., et al. PIM1 kinase and its diverse substrate in solid tumors. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01898-y>.
6. Zhao Y., Aziz A.U.R., Zhang H., et al. A systematic review on active sites and functions of PIM-1 protein. *Human Cell*. 2022; 35(2): 427-440.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00656-3>.
7. Odarenko K.V., Salomatina O.V., Chernikov I.V., et al. Soloxolone methyl reduces the stimulatory effect of leptin on the aggressive phenotype of murine neuro2A neuroblastoma cells via the MAPK/ERK1/2 pathway. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(10): 1369.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16101369>.
8. Wang J., Yang F., Chen Y., et al. A positive feedback loop of OTUD1 and c-Jun driven by leptin expedites stemness maintenance in ovarian cancer. *Oncogene*. 2025; 44(22): 1731-45.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03342-y>.
9. Aldaalis A., Bengoechea-Alonso M.T., Ericsson J. The SREBP-dependent regulation of cyclin D1 coordinates cell proliferation and lipid synthesis. *Front Oncol*. 2022; 12.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.942386>.
10. Neamah A.S., Wadan A.H.S., Lafta F.M., Elakwa D.E.S. The potential role of targeting the leptin receptor as a treatment for breast cancer in the context of hyperleptinemia: a literature review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025; 398(4): 3451-3466.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03592-9>.
11. Yousif N.G., Al-Amran F.G., Nöth U.A. A systematic meta-analysis on proinflammatory cytokine IL-20 mediates and promotes bone metastasis of breast cancer. *Am J Biomed Sci*. 2024; 12(3): 83-100.-URL: https://ajbm.net/research-article_122623.html/.
12. Schwalbe E.C., Lafta F., Barrow T.M., Strathdee G. Integration of genome-level data to allow identification of subtype-specific vulnerability genes as novel therapeutic targets. *Oncogene*. 2021; 40(33): 5213-5223.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01923-1>.
13. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_T$ method. *Methods*. 2001; 25(4): 402-408.-DOI: <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.
14. Mishra P., Singh U., Pandey C., et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth*. 2019; 22(4): 407.-DOI: https://doi.org/10.4103/aca.aca_94_19.
15. Mohammed A.R. Estimation of IL-21 gene expression associated with breast cancer in Iraqi patients. *IJB*. 2022; 21(2).-URL: <https://jige.uobaghdad.edu.iq/index.php/IJB/article/view/500>.
16. Al-Janaby M.S., Al-Ani M.Q., Lafta F.M. Genotypic and phenotypic study of PDCD4 gene concerning micro RNA-21 and micro RNA-449b polymorphism in breast cancer. *Iraqi J Sci*. 2025; 77-89.-DOI: <https://doi.org/10.24996/ij.s.2025.66.1.8>.
17. Mohsin R.N., Mohamad B.J. Clinical and histopathological features of breast cancer in Iraqi patients between 2018-2021. *Iraqi J Sci*. 2024; 90-107.-DOI: <https://doi.org/10.24996/ij.s.2024.65.1.9>.
18. Zuo Z., Liu J., Sun Z., et al. ERK and c-Myc signaling in host-derived tumor endothelial cells is essential for solid tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023; 120(1): e2211927120.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2211927120>.
19. Buonaiuto R., Napolitano F., Parola S., et al. Insight on the role of Leptin: A bridge from obesity to breast cancer. *Biomolecules*. 2022; 12(10): 1394.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12101394>.
20. Renna M.E., Shrout M.R., Madison A.A., et al. Fluctuations in depression and anxiety predict dysregulated leptin among obese breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2021; 15(6): 847-854.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00977-6>.
21. Al-Attaby, A.K.T., and Al-Lami M.Q.D. Role of calcium-regulating hormones, adipocytokines and renal function test in the progress of type 2 diabetes mellitus in a sample of Iraqi patients. *Iraqi J Agric Sci*. 2019; 50(1): 343-351.-URL: <https://scispace.com/pdf/role-of-calcium-regulating-hormones-adipocytokines-and-renal-4corbmxdkg.pdf>.
22. Atta R.Z., and Aloubaidy RM. Genetic polymorphism of asthma in Iraq. *Iraqi J Agric Sci*. 2022; 53(2): 288-296.-DOI: <https://doi.org/10.36103/ijas.v53i2.1536>.
23. Hunzeker Z.E., Zhao L., Kim A.M., et al. The role of IL-22 in cancer. *Medical Oncology*. 2024; 41(10).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02481-8>.
24. Hibino S.T., Kawazoe H., Kasahara S., et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5421.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115421>.
25. Román M., Louro J., Posso M., et al. Long-term risk of breast cancer after diagnosis of benign breast disease by screening mammography. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(5): 2625.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19052625>.
26. Maggisano V., D'Amico M., Aquila S., et al. IL-20 subfamily biological effects: Mechanistic insights and therapeutic perspectives in cancer. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(15): 7320.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26157320>.
27. Wang K., Zhan H.Q., Hu Y., et al. The role of interleukin-20 in liver disease: Functions, mechanisms and clinical applications. *Heliyon*. 2024; 10(9).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29853>.
28. Fadhil R.Z. and Aadim K.A. Cytotoxic effect of plasma activated medium on the treated breast cancer. *Iraqi J Agric Sci*. 2024; 55 (1): 371-381.-DOI: <https://doi.org/10.36103/bm6h2e50>.

Received / 06.08.2025

Reviewed / 22.09.2025

Accepted for publication / 25.09.2025

Author's information / ORCID

Israa Hasan Ali / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8672-5090>.

Fadhel Mohammed Lafta / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9059-6546>.





© В.Г. Борщевский¹, А.А. Безменко¹, И.С. Захаров¹, О.Н. Леонова⁴,
 Р.В. Орлова^{5,6}, Э.Э. Топузов⁵, Д.В. Соломко¹, А.А. Сидорук⁴, Т.С. Космынина¹,
 Я.О. Филищенко¹, Е.А. Ульрих^{2,3,4}

Спектр осложнений, возникающий на фоне лекарственного лечения рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных пациенток

¹Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Viktor G. Borshevsky¹, Aleksandr A. Bezmenko¹, Igor S. Zakharov¹, Olga N. Leonova⁴,
 Rashida V. Orlova^{5,6}, Eldar E. Topuzov⁵, Dmitry V. Solomko¹, Anna A. Sidoruk⁴,
 Tatiana S. Kosmyнина¹, Yana O. Filishenko¹, Elena A. Ulrikh^{2,3,4}

The Spectrum of Complications During Medical Treatment of Cervical Cancer in Women with HIV

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. По данным ВОЗ, в 2022 г. в РФ зарегистрирован 17 221 новый случай рака шейки матки (РШМ). На данный момент число ВИЧ-инфицированных лиц в РФ на конец 2023 г. достигло 1 692 795 случаев. Иммунодефицит, сопровождающийся нарушением противовирусного ответа при ВИЧ-инфекции, вероятно, может затруднять специализированное лечение РШМ из-за потенциального синергизма терапии или особенностей иммунологического статуса пациенток.

Цель. Выявить наиболее часто встречающиеся нежелательные явления на фоне проведения химиотерапии по поводу злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки у ВИЧ-ассоциированных пациенток, определить особенности течения нежелательных явлений (НЯ).

Материалы и методы. Основную группу (ВИЧ+) составили 97 больных, контрольную (ВИЧ-) — 82 больных РШМ. Статус ВИЧ подтверждался при помощи иммуноблотинга. Все пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по общему состоянию в соответствии со шкалами ECOG, Карновского, в качестве химиотерапии получали стандартный режим TCarb.

Introduction. According to the WHO, 17,221 new cases of cervical cancer (CC) were registered in the Russian Federation in 2022. The number of people living with HIV in the Russian Federation reached 1,692,795 by the end of 2023. Immunodeficiency associated with an impaired antiviral response in HIV may potentially complicate specialized treatment for CC due to potential drug interactions or the specific immunological status of the patients.

Aim. To identify the most common adverse events (AE) during chemotherapy for malignant epithelial tumors of the cervix in women living with HIV and to characterize their course.

Materials and Methods. The study included 97 patients living with HIV (HIV+) in the main group and 82 patients without HIV (HIV-) with CC in the control group. HIV status was confirmed via immunoblotting. All patients in both groups received the standard carboplatin-paclitaxel (TCarb) regimen and were comparable according to ECOG performance status.

Результаты. В процессе химиотерапии (ХТ) у ВИЧ+ пациенток чаще наблюдались такие гематологические осложнения, как тромбоцитопения ($n = 64$ (65,9 %), в том числе 3–4-й степени — в 15,5 % случаев ($n = 10$), и лейкопения ($n = 49$ (50,5 %), при этом 3–4-й степени — в 10,2 % случаев ($n = 5$), в отличие от контрольной группы (тромбоцитопения: $n = 31$ (37,8 %): 3–4-й степени в 6,4 % случаев, $n = 5$; лейкопения: $n = 23$ (28 %): осложнений 3–4-й степени не было), $p < 0,01$. Статистически незначимая тенденция к более выраженной анемии также была в группе ВИЧ-инфицированных ($n = 34$ (35,1 %): 3–4-й степени — в 14,7 % случаев против $n = 22$ (26,8 %): 3–4-й степени — в 1,4 % случаев в контрольной группе соответственно). Степень гематологических осложнений коррелировала с уровнями Т-хелперов ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Негематологические осложнения у ВИЧ-инфицированных встречались несколько чаще (91,2 %), в отличие от контрольной группы (78,7 %), однако их спектр был сопоставим с контрольной группой ($p > 0,05$).

Выводы. Распределение нежелательных явлений на фоне ХТ у ВИЧ+ пациенток имеет свои особенности: среди гематологических преобладают тромбоцитопения и лейкопения, чаще встречается анемия, которые коррелируют с уровнями Т-хелперов и Т-супрессоров. Эффективность лечения соотносится с преимуществом антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: тромбоцитопения; анемия; лейкопения; ВИЧ-инфекция; рак шейки матки; химиотерапия; CD4-клетки; антиретровирусная терапия

Для цитирования: Борщевский В.Г., Безменко А.А., Захаров И.С., Леонова О.Н., Орлова Р.В., Топузов Э.Э., Соломко Д.В., Сидорук А.А., Космынина Т.С., Филищенко Я.О., Ульрих Е.А. Спектр осложнений, возникающий на фоне лекарственного лечения рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных пациенток. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2220>

✉ Контакты: Борщевский Виктор Геннадьевич, borshchevskii.onc@mail.ru

Введение

По данным мировой статистики, в 2022 г. число людей, живущих с ВИЧ, достигло 37,7 млн (30,2–45,1), а число новых случаев инфицирования составило 1,5 млн (1,0–2,0) [1]. В начале 1990-х гг. в европейских и американских руководствах было отмечено увеличение риска развития злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов с риском формирования рака шейки матки (РШМ), увеличивающимся в 1,9 раза по сравнению с общей популяцией [2]. Современные исследования подчеркивают специфику течения онкологического процесса у пациентов с ВИЧ, отмечая его более агрессивную форму [3].

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, особенно у женщин молодого и среднего возраста. В России в 2022 г. распространенность РШМ составила 15,6 случая на 100 тыс. женского населения. В структуре смертности от злокачественных новообразований среди молодых больных РШМ занимает лидирующие позиции: в

Results. During chemotherapy (CT), HIV+ patients experienced significantly higher rates of hematological complications compared to controls ($p < 0.01$). Thrombocytopenia occurred in 65.9 % ($n = 64$) of HIV+ patients (grade 3-4: 15.5 %, $n = 10$) vs 37.8 % ($n = 31$) of controls (grade 3-4: 6.4 %, $n = 5$). Leukopenia occurred in 50.5 % ($n = 49$) of HIV+ patients (grade 3-4: 10.2 %, $n = 5$) vs 28 % ($n = 23$) of controls (no grade 3-4 events). A non-significant trend towards more severe anemia was also noted in the HIV+ group (35.1 %, $n = 34$; grade 3-4: 14.7 %) versus controls (26.8 %, $n = 22$; grade 3-4: 1.4 %). The severity of hematological complications correlated inversely with T-helper cell levels ($r = -0.52$, $p < 0.05$). Non-hematological adverse events were more frequent in HIV+ patients (91.2 % vs 78.7 %), but their spectrum was comparable between groups ($p > 0.05$).

Conclusion. The adverse event profile during chemotherapy in HIV+ CC patients is distinct, characterized by a higher prevalence and severity of thrombocytopenia, leukopenia, and more common anemia. The severity of these hematological toxicities correlates with lower T-helper and T-suppressor cell counts. Treatment efficacy is associated with adherence to antiretroviral therapy.

Keywords: thrombocytopenia; anemia; leukopenia; HIV infection; cervical cancer; chemotherapy; CD4 cells; antiretroviral therapy

For Citation: Viktor G. Borshevsky, Aleksandr A. Bezmenko, Igor S. Zakharov, Olga N. Leonova, Rashida V. Orlova, Eldar E. Topuzov, Dmitry V. Solomko, Anna A. Sidoruk, Tatiana S. Kosmylnina, Yana O. Filishenko, Elena A. Ulrikh. The spectrum of complications during medical treatment of cervical cancer in women with HIV. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2220>

возрастной группе 30–39 лет основной причиной смерти у женщин является РШМ (23,0 %), опережая рак молочной железы (22,0 %) и заболевания лимфатической и кроветворной ткани (7,7 %) [4].

Распространение ВИЧ-инфекции тесно связано с вирусной нагрузкой и преимуществом к антиретровирусной терапии (АРТ). В свою очередь, уровень CD4+ лимфоцитов снижается под воздействием ВИЧ и указывает на ослабление иммунной защиты, что влечет за собой изменение характера канцерогенеза, способствующего более торпидному течению РШМ [5].

ВИЧ-инфекция ассоциирована с повышенным риском развития и более агрессивным течением РШМ, что обусловлено иммуносупрессией и особенностями противоопухолевого ответа. Современные исследования подчеркивают важность своевременного назначения АРТ для улучшения прогноза и снижения частоты осложнений лечения. Однако, несмотря на успехи АРТ, проблема токсичности химиотерапии и особенностей ее переносимости у ВИЧ-инфицированных пациенток остается актуальной.

С целью улучшения состояния иммунной системы и снижения вирусной нагрузки у па-

пациентов, рекомендуется применение АРТ с высокой преемственностью. Анализ современных клинических рекомендаций показывает, что летальность лиц, регулярно принимающих АРТ, сопоставима со смертностью ВИЧ-негативных пациентов. [6]. Серьезные проблемы, однако, вызывают долгосрочные токсические эффекты лекарственных препаратов и сложности с соблюдением режима лечения, связанные со всеми существующими схемами антиретровирусной терапии. Учитывая, что полное излечение от ВИЧ-инфекции пока не достигнуто, пациентам приходится принимать АРТ на протяжении десятилетий [7].

Начиная с 80–90-х гг. 20 в., зарубежные исследователи указывали на значительное увеличение риска и частоты развития у ВИЧ-инфицированных злокачественных новообразований, таких как, например, саркома Капоши, по сравнению с общей популяцией в целом. Сложная взаимосвязь между иммуносупрессией, индуцированной ВИЧ, хронической антигенной стимуляцией и сопутствующими онкогенными вирусными инфекциями может, вероятно, способствовать канцерогенезу и повышать риск развития опухолей у этих пациентов. Более высокие показатели смертности вследствие онкологического процесса у ВИЧ-инфицированных пациентов, в сравнении с ВИЧ-неинфицированными больными, связаны с частой генерализации опухолевого процесса уже на момент диагностики заболевания, отсутствием возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии, нежелательными явлениями на фоне проводимого лечения, а также с интеракцией между иммуносупрессией и прогрессированием опухолевого процесса. Таким образом, в настоящее время проблема лечения злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов представляется актуальной и требует мультидисциплинарного подхода [3, 5].

Материалы и методы

Проспективное когортное исследование (2015–2023) включило 179 пациенток с гистологически верифицированным РШМ, получавших химиотерапию по схеме TCarb (паклитаксел + карбоплатин). Основная группа — ВИЧ+ (n = 97), контрольная — ВИЧ– (n = 82).

Были отобраны пациентки согласно следующим критериям включения: возраст старше 18 лет, стадия — IB3-IVB по FIGO, планируемая химиотерапия — TCarb, подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: сопутствующие гематологические заболевания, тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

В исследование вошли 179 больных РШМ, получавших химиотерапию на базах: ГБУЗ «СПбГКОД», ВМедА им. С.М. Кирова, НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период 2015–2023 гг., в основной группе — 97 (54,2 %) ВИЧ+ пациентов, в контрольной группе — 82 (46,2 %) ВИЧ–.

Забор венозной крови для иммунофенотипирования выполнялся в течение семи дней после гистологической верификации РШМ до начала химиотерапии (ХТ) и через 2128 дней после последнего цикла химиотерапии.

Анализ проведен методом проточной цитометрии (BD FACS Canto II) с использованием антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺.

В исследования включены пациентки, получавшие стандартный режим химиотерапии платиновым дууплетом, а именно «паклитаксел + карбоплатин», в качестве (нео)адьювантного этапа лечения или в качестве I линии терапии. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

В основной группе (n = 97): 58 пациенток (59,8 %) получали ХТ в неоадьювантном режиме (от двух до пяти курсов) по схеме TCarb: при местнораспространенном процессе (Ib3 стадия — пять случаев, IIa — 13, IIb — 29, IIIA — 11) и в 40,3 % случаев (n = 39) проводилась ХТ в лечебном режиме (от пяти до шести курсов) по схеме TCb (IIIB — 13; IIIC — девять; IVA-стадия — восемь; IVB — девять). В основные схемы противовирусной терапии входили ингибиторы протеазы (в 84 % случаев). При проведении химиотерапии все пациентки были переведены на ингибиторы интегразы.

В контрольной группе (n = 82): 58,5 % пациенток (n = 48) получали ХТ в неоадьювантном режиме (от двух до пяти курсов) по схеме TCb: при местнораспространенном процессе (Ib3-стадия — в 10 случаях, при IIa-стадии — в 20, при IIb стадии — в 13, IIIA-стадия — пять) и 41,5 % случаев (n = 34) проводилась ХТ в лечебном режиме (от пяти до шести курсов) по схеме TCb (IIIB — 10, IIIC — 20, IVA — два, IVB — два).

После оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии в 41,4 % (n = 24) случаев выполнен хирургический этап лечения больных группы ВИЧ+, в 66,7 % (n = 32) — больных группы ВИЧ–. Оставшаяся часть пациентов получила радикальную химиолучевую терапию. Учитывая наличие токсических эффектов в процессе лекарственной терапии у пациенток группы ВИЧ+, а также отсрочки в выполнении последующих циклов ХТ, неоадьювантная химиотерапия, вероятно, была менее эффективной.

Таблица 1. Характеристики больных основной и контрольной групп

Характеристики	ВИЧ+ (n = 97)	ВИЧ- (n = 82)	Значение p
Возраст Медиана (диапазон), лет	36,3 ± 4,2	53,7 ± 3,6	p < 0,001
ECOG:			
0–1	n = 90 (93 %)	n = 78 (95 %)	p > 0,05
2	n = 7 (7 %)	n = 4 (5 %)	p > 0,05
Гистотип РШМ:			
Плоскоклеточный рак	n = 80 (83 %)	n = 73 (89 %)	p > 0,05
Аденокарцинома	n = 9 (9 %)	n = 8 (10 %)	p > 0,05
Другие гистотипы	n = 8 (8 %)	n = 1 (1 %)	p < 0,05
Стадия по FIGO			
IB3	n = 5 (5,15 %)	n = 10 (12,2 %)	p > 0,05
IIA	n = 13 (13,4 %)	n = 20 (24,39 %)	p > 0,05
IIB	n = 29 (29,9 %)	n = 13 (15,85 %)	p < 0,05
IIIA	n = 11 (11,34 %)	n = 5 (6,1 %)	p > 0,05
IIIB	n = 13 (13,4 %)	n = 10 (12,2 %)	p > 0,05
IIIC	n = 9 (9,28 %)	n = 20 (24,39 %)	p < 0,01
IVA	n = 8 (8,25 %)	n = 2 (2,44 %)	p > 0,05
IVB	n = 9 (9,28 %)	n = 2 (2,44 %)	p > 0,05
Химиотерапия	TCarb	TCarb	
НАХТ	n = 58 (59,8 %)	n = 48 (58,5 %)	-
I линия ХТ	n = 39 (40,2 %)	n = 34 (41,5 %)	-
Прием АРТ на момент верификации РШМ	n = 86 (88,7 %)	-	-
Прием АРТ на момент начала лечения РШМ	n = 97 (100 %)	-	-
Гепатит В, С	n = 26 (26,8 %)	n = 8 (9,8 %)	p < 0,01

АРТ — антиретровирусная терапия, НАХТ — неoadъювантная химиотерапия, ХТ — химиотерапия, РШМ — рак шейки матки.

Table 1. Baseline patient characteristics in main and control groups

Characteristic	HIV+ (n=97)	HIV- (n=82)	p-value
Age, years	36.3 ± 4.2	53.7 ± 3.6	<0.001
ECOG			
0–1	n = 90 (93 %)	n = 78 (95 %)	>0.05
2	n = 7 (7 %)	n = 4 (5 %)	>0.05
Histology:			
Squamous cell carcinoma	n = 80 (83 %)	n = 73 (89 %)	>0.05
Adenocarcinoma	n = 9 (9 %)	n = 8 (10 %)	>0.05
Other histotypes	n = 8 (8 %)	n = 1 (1 %)	<0.05
FIGO stage			
IB3	n = 5 (5.15 %)	n = 10 (12.2 %)	>0.05
IIA	n = 13 (13.4 %)	n = 20 (24.39 %)	>0.05
IIB	n = 29 (29.9 %)	n = 13 (15.84 %)	<0.05
IIIA	n = 11 (11.34 %)	n = 5 (6.1 %)	>0.05
IIIB	n = 13 (13.4 %)	n = 10 (12.2 %)	>0.05
IIIC	n = 9 (9.28 %)	n = 20 (24.39 %)	<0.01
IVA	n = 8 (8.25 %)	n = 2 (2.44 %)	>0.05
IVB	n = 9 (9.28 %)	n = 2 (2.44 %)	>0.05
Chemotherapy regimen	TCarb	TCarb	
NACT	n = 58 (59.8 %)	n = 48 (58.5 %)	-
First-line CT	n = 39 (40.2 %)	n = 34 (41.5 %)	-
On ART at CC diagnosis	n = 86 (88.7 %)	-	-
On ART at CC treatment start	n = 97 (100 %)	-	-
Hepatitis B/C	n = 26 (26.8 %)	n = 8 (9.8 %)	<0.01

ART, antiretroviral therapy; CC, cervical cancer; CT, chemotherapy; NACT, neoadjuvant chemotherapy

Классификация по эффективности АРТ

Все пациентки основной группы ($n = 97$) начали АРТ до химиотерапии. Для анализа иммунологического ответа выделены:

- группа эффективной АРТ ($n = 83$): длительность терапии ≥ 3 мес. до начала ХТ ($CD4+ > 200$ кл/мкл);
- группа неэффективной АРТ ($n = 14$): длительность терапии < 1 мес. на момент старта ХТ ($CD4+ < 200$ кл/мкл).

У 100% пациенток основной группы ($n = 97$) антиретровирусная терапия была инициирована до начала химиотерапии РШМ. Однако у 14 пациенток (14,4 %) длительность приема АРТ на момент старта химиотерапии составляла менее одного месяца (включительно в день начала ХТ), что недостаточно для достижения иммунологического ответа. В табл. 3 категория «АРТ» обозначает данную подгруппу с фактически отсутствующим эффектом терапии ($CD4+ < 200$ кл/мкл, вирусная нагрузка > 1000 копий/мл). Группа «АРТ+» включает пациенток, получавших АРТ ≥ 3 мес до начала ХТ.

Данные, представленные в табл. 1, демонстрируют значимые различия в возрасте между группами ВИЧ+ и ВИЧ– пациенток с РШМ. Средний возраст в основной группе (36,3 года) был значительно ниже, чем в контрольной (53,7 года), что согласуется с литературными данными о более раннем развитии онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. Это может быть связано с ускоренным канцерогенезом на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ.

Если сравнить распределение по стадиям в целом (I, II, III, IV), то для пациентов с ВИЧ+ оно выглядит так: 5,15, 43,3, 34,02 и 17,53 %, а для ВИЧ–: 12,2, 40,24, 42,69 и 4,88 %. Таким образом, у ВИЧ+ пациенток реже выявляются ранние стадии заболевания (5,15 против 12,2 %); при этом отмечается более высокий процент пациентов с диссеминированным процессом (17,53 против 4,88 %). Несмотря на различия в возрасте, обе группы были сопоставимы по шкале ECOG (93 против 95 % для статуса 0–1), что свидетельствует о схожем уровне функционального состояния перед началом лечения. Распределение по стадиям FIGO имело свои особенности: у ВИЧ+ чаще отмечались стадии IIB (29,9 против 15,85 %) и IIV (9,28 против 2,44 %), тогда как в контрольной группе преобладала стадия IIIC (24,39 против 9,28 %). Такие различия могут отражать более агрессивное течение РШМ у ВИЧ-инфицированных пациенток, что требует адаптации подходов к лечению.

Важно отметить, что 88,7 % пациенток основной группы получали АРТ на момент ве-

рификации диагноза, а к началу лечения РШМ этот показатель достиг 100 %.

Индекс коморбидности основной группы составлял 4,1, а в контрольной группе — 3,7 (CIRS).

Статистический анализ. Для обработки данных использовались:

- критерий Манна — Уитни — для сравнения количественных показателей;
- критерий χ^2 — для анализа качественных переменных;
- корреляционный анализ — для оценки взаимосвязи между развитием осложнений и уровнем $CD4+$ лимфоцитов.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для основных показателей частоты осложнений рассчитаны 95 %-ные доверительные интервалы.

Для парных сравнений использовался критерий Уилкоксона. Для групп с $n < 5$ применялся точный тест Фишера.

Результаты

В процессе лечения РШМ гематологические осложнения у больных ВИЧ зарегистрированы чаще, чем в контрольной группе. Клинически наиболее значимыми являлись нежелательные явления 3–4-й степени, которые вели к отсрочкам лечения, редукции дозы лекарственной терапии: тромбоцитопения зарегистрирована у 64 пациентов (65,9 %), из них 3–4-й степени — в 15,5 % случаев ($n = 10$); анемия — у 34 пациентов (35,1 %), 3–4-й степени — в 14,7 % случаев ($n = 5$); лейкопения — у 49 пациентов (50,5 %), 3–4-й степени — в 10,2 % случаев ($n = 5$). Негематологические осложнения лечения, такие как желудочно-кишечные (54,6 %), кожные (19,6 %), неврологические (15,5 %), сердечно-сосудистые (4,1 %), лихорадка (54,6 %), утомляемость (89,7 %), боли (4,1 %), потеря веса (19,6 %) и другие осложнения (4,1 %), чаще встречались среди пациентов основной группы, в отличие от контрольной группы (табл. 2). Оценка степени тяжести проводилась по шкале CTCAE 5.0.

Результаты, представленные в табл. 2, выявляют значимые различия в профиле осложнений между группами. У ВИЧ-инфицированных пациенток достоверно чаще наблюдались гематологические осложнения:

- тромбоцитопения: 65,9 vs 37,8 %, при этом тяжелые формы (3–4-й степени) встречались в 15,5 случаев против 6,5 %. Это может быть связано с прямым угнетающим действием ВИЧ на мегакариоциты костного мозга, а также с нарушением цитокиновой регуляции;
- лейкопения: 50,5 vs 28 %, с тяжелыми формами в 10,2 % случаев (в контрольной группе

Таблица 2. Осложнения в процессе лечения рака шейки матки основной и контрольной групп

	ВИЧ + (n = 97)	%	ВИЧ- (n = 82)	%	p
Тромбоцитопения	64	65,9	31	37,8	p < 0,001
Степень 1	31	48,4	18	58	p > 0,05
Степень 2	23	35,9	11	35,4	p > 0,05
Степень 3	7	10,9	2	6,4	p > 0,05
Степень 4	3	4,6	0	0	p > 0,05
Степени 3/4	10	15,5	2	6,5	p > 0,05
Анемия	34	35,1	22	26,8	p > 0,05
Степень 1	15	44,1	13	5,9	p > 0,05
Степень 2	14	41,2	8	36,3	p > 0,05
Степень 3	4	11,8	1	4,5	p > 0,05
Степень 4	1	2,9	0	0	p > 0,05
Степени 3/4	5	14,7	1	4,5	p > 0,05
Лейкопения	49	50,5	23	28	p < 0,01
Степень 1	17	34,7	15	65,2	p > 0,01
Степень 2	27	55,1	8	34,7	p > 0,05
Степень 3	5	10,2	0	0	p > 0,05
Степень 4	0	0	0	0	p > 0,05
Желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея)	53	54,6	45	54,9	p > 0,05
Кожные	19	19,6	15	18,3	p > 0,05
Неврологические	15	15,5	13	15,9	p > 0,05
Сердечно-сосудистые	4	4,1	5	6,1	p > 0,1
Лихорадка	53	54,6	30	36,6	p < 0,05
Утомляемость	87	89,7	72	87,8	p > 0,05
Боли	4	4,1	3	3,7	p > 0,05
Потеря веса	19	19,6	10	12,2	p > 0,05
Другие осложнения*	4	4,1	2	2,4	p > 0,05

*В категорию «Другие осложнения» включены относительно редкие и разнообразные неблагоприятные явления, которые не были представлены в отдельных пунктах таблицы из-за малой частоты и гетерогенности. В частности, это могут быть аллергические реакции на препараты, поверхностные инфекции кожи, небольшие нарушения в работе дыхательной и мочеполовой систем, а также психоневрологические проявления, такие как тревожность, бессонница и эмоциональная лабильность. У пациентов с ВИЧ особенности состояния иммунной системы и взаимодействия антиретровирусной терапии с химиотерапией могут усиливать эти проявления, требуя целенаправленного клинического наблюдения и симптоматического лечения. Эти осложнения существенно влияют на качество жизни и требуют мультидисциплинарного подхода в их контроле.

Table 2. Chemotherapy-related adverse events in the main and control groups

	Main group HIV+ (n=97)	%	Control group HIV- (n=82)	%	p-value
Thrombocytopenia	64	65.9	31	37.8	>0.001
Grade 1	31	48.4	18	58	>0.05
Grade 2	23	35.9	11	35.4	>0.05
Grade 3	7	10.9	2	6.4	>0.05
Grade 4	3	4.6	0	0	>0.05
Grade 3/4	10	15.5	2	6.5	>0.05
Anemia	34	35.1	22	26.8	>0.05
Grade 1	15	44.1	13	5.9	>0.05
Grade 2	14	41.2	8	36.3	>0.05
Grade 3	4	11.8	1	4.5	>0.05
Grade 4	1	2.9	0	0	>0.05
Grade 3/4	5	14.7	1	4.5	>0.05
Leukopenia	49	50.5	23	28	<0.01
Grade 1	17	34.7	15	65.2	>0.01
Grade 2	27	55.1	8	34.7	>0.05
Grade 3	5	10.2	0	0	>0.05
Grade 4	0	0	0	0	>0.05
Gastrointestinal	53	54.6	45	54.9	>0.05
Skin	19	19.6	15	18.3	>0.05
Neurological	15	15.5	13	15.9	>0.05
Cardiovascular	4	4.1	5	6.1	>0.01
Fever	53	54.6	30	36.6	<0.05
Fatigue	87	89.7	72	87.8	>0.05
Pain	4	4.1	3	3.7	>0.05
Weight loss	19	19.6	10	12.2	>0.05
Other adverse events*	4	4.1	2	2.4	>0.05

*The "Other adverse events" category includes a range of less frequent and heterogeneous manifestations not detailed in the table. These encompass drug allergies, superficial skin infections, mild respiratory or genitourinary disturbances, and neuropsychiatric symptoms (e.g., anxiety, insomnia, emotional lability). In patients with HIV, their immune status and potential drug interactions between antiretroviral therapy and chemotherapy may exacerbate these issues, warranting specific clinical vigilance and symptomatic management. These events can significantly affect patient quality of life and often require a multidisciplinary management approach.

лейкопении 3–4-й степени не зарегистрирована). Подобные изменения могут объясняться иммуносупрессией и снижением резервов кроветворной системы;

– анемия: хотя общая частота не отличалась статистически (35,1 vs 26,8 %), тяжелые формы (степень 3–4) преобладали в группе ВИЧ+ (14,7 vs 1,2 %);

– негематологические осложнения также чаще встречались у ВИЧ-инфицированных (91,2 vs 78,7 %), особенно лихорадка (54,6 vs 36,6 %), которая сопровождалась сочетанием с другими негематологическими НЯ, что может отражать повышенную восприимчивость к инфекциям на фоне иммунодефицита. При этом спектр негематологических осложнений был сопоставим, включая желудочно-кишечные, кожные и неврологические проявления. Эти данные подтверждают предположение о том, что вторичный иммунодефицит усугубляет токсичность химиотерапии, и говорят о необходимости тщательного мониторинга пациенток с ВИЧ во время химиотерапии, а также разработки превентивных стратегий для снижения риска тяжелых осложнений.

Из больных основной группы (n = 97) оценка иммунорегуляторного индекса проведена у 37 пациентов, из них на момент постановки диагноза РШМ АРТ получали 23 пациента и не

получали 14. При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые умеренные корреляции изменений иммунологических показателей с частотой нежелательных явлений. Так, обнаружена корреляция уровня CD4⁺ лимфоцитов с тромбоцитопенией 3–4-й степени (r = –0,52) и лейкопенией 3–4-й степени (r = –0,41). Уровень CD8⁺ при этом не имел значимых корреляционных связей с тромбоцитопенией 3–4-й степени (r = –0,18) и лейкопенией (r = –0,09). Таким образом, можно сделать заключение, что снижение содержания CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов ассоциируется со снижением уровня тромбоцитов и лейкоцитов. Механизмы связи уровня Т-хелперов с тромбоцитопенией описаны в нескольких известных патогенетических моделях [7, 9]. Несмотря на тенденцию к снижению CD4⁺ лимфоцитов как в основной, так и в контрольной группах, иммунорегуляторный индекс находился в диапазоне референсных значений чаще в группе пациентов, принимающих АРТ. Корреляционный анализ также выявил статистически значимую умеренную обратную связь между исходным уровнем CD4⁺ лимфоцитов и риском развития тяжелых (3–4-й степени) гематологических осложнений. Для общей частоты осложнений 3–4-й степени — r = –0,45 (95 % ДИ: –0,62 до –0,28), для тромбоцитопении 3–4-й степени — r = –0,52,

Таблица 3. Иммунный статус пациенток основной группы (иммунофенотипирование)

Показатель	Референсное значение	Не получали АРТ на момент постановки диагноза либо получали АРТ < 1 мес. до начала ХТ (подгруппа 1)		p	Получали АРТ на момент постановки диагноза (подгруппа 2)		p
		Начало ХТ (n = 14)	Завершение ХТ (n = 14)		Начало ХТ (n = 23)	Завершение ХТ (n = 23)	
Total Lym, *10 ⁹ /л	2–11	4,2 ± 1,1 [2,8; 5,7]	2,8 ± 0,74 [1,8; 3,8]	p < 0,01	6,5 ± 1,6 [4,4; 9,1]	1,7 ± 0,8 [1,2; 2,3]	p < 0,001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , Т-хелперы кл/мкл	500–1336	539,6 ± 232,8 [288; 860]	193,8 ± 61,3 [127; 294]	p < 0,001	427 ± 103,1 [289; 15]	143,5 ± 67,2 [96; 191]	p < 0,001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , Т-киллеры, кл/мкл	372–974	828 ± 353,4 [474; 1266]	879,7 ± 222,6 [693; 1267]	p > 0,05	600 ± 159,8 [389; 832]	1424 ± 634,3 [976; 1873]	p < 0,01
Иммунорегуляторный индекс Т-хелперы / киллеры	1,5–2,6	1,7 ± 0,75 [0,9; 2,0]	1,4 ± 0,65 [0,4; 1,6]	p > 0,05	1,2 ± 0,55 [0,6; 1,6]	0,9 ± 0,6 [0,3; 1,2]	p > 0,05

Table 3. Immunological status of patients in the main group (immunophenotyping)

Parameter (Unit)	Reference Range	Patients not on ART at diagnosis or who initiated ART <1 month before starting chemotherapy		p-value	On ART at diagnosis		p-value
		Baseline (n = 14)	Post-CT (n = 14)		Baseline (n = 23)	Post-CT (n = 23)	
Total lymphocytes (x10 ⁹ /L)	2–11	4.2±1.1 [2.8; 5.7]	2.8±0.74 [1.8; 3.8]	<0.01	6.5 ± 1.6 [4.4; 9.1]	1.7 ± 0.8 [1.2; 2.3]	<0.001
CD3+CD4+ (Helper T cells) (cells/μL)	500–1336	539.6 ± 232.8 [288; 860]	193.8 ± 61.3 [127; 294]	<0.001	427 ± 103.1 [289; 15]	143.5±67.2 [96; 191]	<0.001
CD3+CD8+ (Cytotoxic T cells) (cells/μL)	372–974	828 ± 353.4 [474; 1266]	879.7 ± 222.6 [693; 1267]	>0.05	600 ± 159.8 [389; 832]	1424 ± 634.3 [976; 1873]	<0.01
Immunoregulatory index CD4+/CD8+ Ratio	1.5–2.6	1.7 ± 0.75 [0.9; 2.0]	1.4 ± 0.65 [0,4; 1,6]	>0.05	1.2 ± 0.55 [0.6; 1.6]	0.9 ± 0.6 [0.3; 1.2]	>0.05

для лейкопении 3–4-й степени — $r = -0,41$. Был установлен клинически значимый порог содержания $CD4^+$ -клеток в крови до начала терапии. При их снижении менее 200 кл/мкл (3-я или 4-я степень) риск тяжелых осложнений возрастал в 3,8 раза (ОР 3,8; 95 % ДИ: 2,1–6,9). При уровне $CD4^+$ лимфоцитов > 500 кл/мкл риск соответствовал группе, принимающей АРТ (ОР 1,2; 95 % ДИ: 0,7–2,0).

Связь уровня $CD4^+$ -лимфоцитов с анемией grade 3–4 при этом была слабой и статистически незначимой ($r = -0,19$, $p > 0,05$). При оценке динамики уровня $CD8^+$ Т-лимфоцитов повышение уровня данных клеток, являющихся эффекторами не только противоинфекционного, но и противоопухолевого иммунного ответа, наблюдалось только у пациентов в группе АРТ+. Динамика изменений остальных оцениваемых параметров между группами была сопоставима. Таким образом можно предположить, что преимущество АРТ приводит к улучшению иммунологических показателей в динамике, что обеспечивает лучшую переносимость химиотерапии и может транслироваться в повышение эффективности лечения РШМ.

Мониторинг содержания субпопуляций лимфоцитов (иммунного статуса) должен быть обязательным элементом ведения ВИЧ-ассоциированного РШМ для своевременной коррекции терапии вторичного иммунодефицита.

Обсуждение

На фоне проводимого лечения онкологического процесса, особенно в процессе лекарственной терапии, у больных отмечаются нежелательные явления, связанные с лечением, одним из которых является тромбоцитопения, которая встречается в общей популяции в 21 % от минимальной до тяжелой степени [7]. АРТ способна восстановить уровень тромбоцитов до нормы [8]. Значимый подъем уровня тромбоцитов определялся в течение 6 мес. после 3 мес. АРТ вне зависимости от исходного [9]. Однако несмотря на использование АРТ, у 23 % больных так и не удается повысить уровень тромбоцитов до референсных значений [9], что сильно затрудняет проведение лекарственной терапии как исход отсрочки от проведения специального лечения, что ухудшает качество жизни больных.

На основании наших данных следует отметить потенциально более высокую токсичность на фоне проводимого лечения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным РШМ, но при высокой приверженности к АРТ потенциальная токсичность запланированной противоопухолевой химиотерапии является управляемой. Наши данные подтверждают, что ВИЧ-инфицированные

пациентки с РШМ имеют более высокий риск развития тяжелых осложнений химиотерапии по сравнению с ВИЧ-негативными, что согласуется с современными публикациями. Более выраженная тромбоцитопения и лейкопения могут быть обусловлены нарушением продукции клеток крови вследствие прямого действия ВИЧ и особенностями иммунного ответа. Наши результаты согласуются с международными рекомендациями (EACS, 2023), в соответствии с которыми минимальная длительность АРТ перед химиотерапией должна составлять 3 мес для достижения иммунореаконституции [11]. Уровень $CD4^+$ лимфоцитов ниже 200 кл/мкл согласно этим рекомендациям является критическим и может потребовать отсрочки химиотерапии или корректировки доз цитостатиков. Однако конкретные сроки отсрочки и схемы коррекции доз требуют дальнейших исследований, поскольку в литературе также обсуждаются другие пороговые значения, например 250 кл/мкл. При $CD4^+ < 200$ кл/мкл требуется отсрочка ХТ или коррекция доз. Выделение подгруппы с АРТ < 1 мес отражает клиническую реальность, где поздняя диагностика ВИЧ ограничивает преимущество лечения.

В контексте лечения ВИЧ и связанных с ним осложнений важным моментом является поддержание адекватного уровня $CD4^+$ -лимфоцитов, т. к. степень тромбоцитопении напрямую зависит от уровня $CD4^+$ (нарушение дифференцировки мегакариоцитов посредством воздействия на рецепторы; $CD4$, подавление стромального микроокружения через механизм цитокиновой регуляции). Количество лимфоцитов у больных, получающих АРТ, значительно выше, чем у больных с низкой приверженностью к терапии ($p < 0,01$). У больных основной группы с верифицированным онкологическим процессом, получавших АРТ на момент начала лечения РШМ, среднее количество Т-хелперов составило $427 \pm 103,1$ кл/мкл, что соответствует отсутствию или незначительному иммунодефициту (классификация ВОЗ). У больных, не получавших АРТ, количество Т-хелперов составило $539,6 \pm 232,8$ кл/мкл (что также соответствует отсутствию или незначительному иммунодефициту). Однако на фоне лечения онкологического процесса количество Т-хелперов на фоне приема АРТ снизилось на 66 % против снижения количества Т-хелперов в 1,78 раза (или до 56 % от исходного уровня), что доказывает меньшее снижение как местного, так и гуморального иммунитета на фоне проведения АРТ и лечения онкологического процесса. В работе представлена оценка динамики субпопуляций лимфоцитов, отражающая влияние терапии и развитие нежелательных явлений по

шкале СТСАЕ вне зависимости от приема АРТ. Определение уровня CD4⁺ лимфоцитов и других клеток (оценка иммунного статуса) является важным прогностическим фактором риска развития осложнений. Высокая приверженность к АРТ снижает выраженность иммунодефицита и, соответственно, частоту осложнений. Выявленная обратная корреляция между исходным уровнем CD4⁺ и тяжестью гематологических НЯ (особенно тромбоцитопении) согласуется с патогенезом ВИЧ-ассоциированной цитопении. Механизмами, обеспечивающими такое воздействие, могут являться прямое подавление дифференцировки мегакариоцитов через CD4-рецепторы и нарушение цитокиновой регуляции микроокружения костного мозга [3]. Таким образом, измерение уровня CD4⁺ до начала ХТ позволяет прогнозировать токсичность лечения. При содержании CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови < 200 кл/мкл требуется коррекция доз цитостатиков и/или профилактическое введение соответствующих факторов роста (например, ромиплостима при тромбоцитопении).

На фоне проводимого лечения онкологического процесса, особенно в процессе лекарственной терапии, у больных отмечаются нежелательные явления, связанные с лечением, одним из которых является тромбоцитопения, которая встречается у пациенток, получавших лекарственную терапию ВИЧ в 21 % от минимальной до тяжелой степени [7]. АРТ способна восстановить уровень тромбоцитов до нормы [8]. Значимый подъем уровня тромбоцитов определяется в течение 6 мес после 3 мес АРТ вне зависимости от исходного уровня [9]. Однако, несмотря на использование АРТ, у 23 % больных так и не удается повысить уровень тромбоцитов до референсных значений [9], что сильно затрудняет проведение лекарственной терапии как исход отсрочки от проведения специального лечения, что ухудшает качество жизни больных. Часто встречающиеся осложнения, связанные с химиотерапией, такие как нейтропения и анемия, приводили к отсрочкам и необходимости снижения доз в 31,9 % случаев (n = 31) в нашем исследовании. Эти факторы значительно ухудшали качество жизни пациентов и способствовали частому прогрессированию заболевания, что требовало дополнительных вмешательств в лечебный процесс.

Иммунный статус пациентов с ВИЧ-ассоциированным РШМ характеризовался снижением уровня CD4⁺ Т-хелперов, что коррелировало с выраженностью гематологических осложнений (корреляция $r = -0,45$). Иммунорегуляторный индекс и соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам были отмечены как маркеры патоген-

нетического механизма осложнений. Данные свидетельствуют о ключевой роли иммуносупрессии в развитии терапии-ассоциированных осложнений и подчеркивают необходимость сохранения антиретровирусной терапии в качестве одного из факторов снижения токсичности химиотерапии.

Превалирование тромбоцитопении и лейкопении у ВИЧ-инфицированных пациентов требует усиленного контроля с целью предупреждения осложнений и оптимизации дозировок препаратов. Высокая частота тяжелых степеней гематотоксичности (3–4-е) служит основанием для индивидуализации лечебных протоколов, учитывая иммунный статус и сопутствующее состояние пациента. Это позволит снизить риски осложнений и повысить эффективность терапии.

Несмотря на сходство спектра негематологических осложнений между группами, у пациентов ВИЧ+ отмечена их более высокая частота, что отражает повышенную чувствительность организма к токсическому воздействию и требует более активной симптоматической терапии и наблюдения в процессе лечения.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить значимые различия в спектре и тяжести осложнений лекарственного лечения РШМ у ВИЧ-инфицированных пациенток по сравнению с ВИЧ-негативными. Полученные результаты демонстрируют, что для пациентов с ВИЧ-ассоциированным РШМ характерны частые и выраженные гематологические осложнения, тесно связанные с состоянием иммунной системы. Результаты подчеркивают необходимость персонализированного подхода с регулярным мониторингом иммунного статуса и поддержанием антиретровирусной терапии для улучшения исходов и снижения осложнений. Такой подход позволит повысить безопасность и эффективность химиотерапии у данной группы пациентов.

На основании полученных данных предлагаются следующие меры для оптимизации лечения:

- обеспечение непрерывности АРТ до и во время химиотерапии для снижения риска осложнений;
- регулярный мониторинг уровня CD4⁺-лимфоцитов с коррекцией схемы лечения при их снижении;
- рассмотрение поддерживающей терапии (например, колониестимулирующие факторы) для профилактики тяжелой нейтропении и тромбоцитопении.

Для организации медицинской помощи требуются мультидисциплинарный подход с участием

онкологов, инфекционистов и гематологов с одной стороны и разработка специализированных протоколов для ВИЧ-ассоциированного РШМ, включающих обязательный контроль вирусной нагрузки и содержания CD4⁺ лимфоцитов перед началом химиотерапии, а также индивидуализацию доз химиопрепаратов с учетом иммунного статуса с другой. Таким образом, лечение РШМ у ВИЧ-инфицированных пациенток требует индивидуализированного подхода, строгого мониторинга и координации между специалистами, что позволит минимизировать осложнения и улучшить клинические исходы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом: локальный этический комитет при федеральном государственном бюджетном учреждении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 01/184 от 26.12.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 01/184, dated 26 December 2024). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., et al. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020: 608. [Pokrovsky V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.V., et al. HIV infection and AIDS. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2020: 608 (In Rus)].
2. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Изд. 2-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 192. [Pokrovsky V.V. HIV infection and AIDS. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media. 2010: 192. (in Rus)].
3. Рассохин В.В., Некрасова А.В., Беляков Н.А. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Локализация, профилактика, лечение. Часть 2. *ВИЧ инф. и иммуносупрессии*. 2017; 9(2): 16-26.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-16-26>. [Rassokhin V.V., Nekrasova A.V., Belyakov N.A. Malignant tumors in HIV infection. Localization, prevention, treatment. Part 2. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 9(2): 16-26.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-16-26> (In Rus)].
4. Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки. Санкт-Петербург: Эко-Вектор. 2018: 212. [Berlev I.V., Urmanceeva A.F. Cervical cancer. St. Petersburg: Eko-Vektor. 2018: 212 (In Rus)].
5. Рассохин В.В., Некрасова А.В., Михайлова Н.Б. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Эпидемиология, патогенез, формы опухолей. Часть 1. *ВИЧ инф. и иммуносупрессии*. 2017; 9(1): 7-21.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-7-21>. [Rassokhin V.V., Nekrasova A.V., Mikhailova N.B. Malignant tumors in HIV infection. Epidemiology, pathogenesis, forms of tumors. Part 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 9(1): 7-21.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-7-21> (In Rus)].
6. Bonnet F., Lewden C., May T., et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2004; 101(2): 317-324.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20354>.
7. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В., et al. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ инф. и иммуносупрессии*. 2020; 12(3): 7-34.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-7-34>. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., et al. Personalized approach to the treatment of a patient with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12(3): 7-34.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-7-34> (In Rus)].
8. Ambler K.L., Vickars L.M., Leger C.S., et al. Clinical features, treatment, and outcome of HIV-associated immune thrombocytopenia in the HAART era. *Adv Hematol*. 2012; 2012: 910954.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/910954>.
9. Ananworanich J., Phanuphak N., Nuesch R., et al. Recurrent thrombocytopenia associated with structured treatment inter-

- ruption in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(5): 723-725.-DOI: <https://doi.org/10.1086/377270>.
10. Vannappagari V., Nkhoma E.T., Atashili J., et al. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platelets.* 2011; 22(8): 611-618.-DOI: <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.577255>.
 11. Ambrosioni J., Levi L., Alagaratnam J., et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med.* 2023; 24(11): 1126-1136.-DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.13542>.

Поступила в редакцию / Received / 28.11.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Виктор Геннадьевич Борщевский / Viktor G. Borshevsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6294-3166>, SPIN: 8720-5628.

Александр Александрович Безменко / Aleksandr A. Bezmenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>, SPIN: 8739-1260.

Игорь Сергеевич Захаров / Igor S. Zakharov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>, SPIN: 2870-2520.

Ольга Николаевна Леонова / Olga N. Leonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4661-5591>, SPIN: 8842-3610.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN: 9932-6170.

Эльдар Эскендерович Топузов / Eldar E. Topuzov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>, SPIN: 1965-4191.

Дмитрий Владимирович Соломко / Dmitry V. Solomko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7290-8419>.

Анна Александровна Сидорук / Anna A. Sidoruk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-4625>.

Татьяна Сергеевна Космынина / Tatiana S. Kosmynina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8022-0731>.

Яна Олеговна Филищенко / Yana O. Filishenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3225-6602>.

Елена Александровна Ульрих / Elena A. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>, SPIN: 1110-1844.





© Я.А. Жуликов¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}, Е.И. Коваленко¹, В.Ю. Бохян¹,
 А.А. Рослякова⁴, Е.В. Евдокимова¹, К.Р. Гаджиева¹, О.А. Мартынова¹,
 Е.С. Колобанова¹, И.С. Стилиди^{1,3}

Проспективное одноцентровое исследование фазы II по стандартизации режима дозирования митотана в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения адренокортикального рака*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yaroslav A. Zhulikov¹, Elena V. Artamonova^{1,2,3}, Elena I. Kovalenko¹, Vagan Yu. Bokhian^{1,2},
 Anna A. Roslyakova⁴, Ekaterina V. Evdokimova¹, Kizler R. Gadzhieva¹, Olga A. Martynova¹,
 Evgenia S. Kolobanova¹, Ivan S. Stilidi^{1,2}

Prospective, Single-Center, Phase II Study to Standardize the Mitotane Dosing Regimen in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment for Adrenocortical Cancer

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³Moscow Regional Clinical Research Institute named after MF Vladimirovsky (MONIKI), Moscow, the Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, the Russian Federation

Введение. Комбинация химиотерапии EDP (этопозид, доксорубин, цисплатин) с митотаном является стандартом первой линии терапии адренокортикального рака (АКР). Достижение терапевтических концентраций митотана связано с улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в ряде исследований. В большинстве опубликованных работ схема назначения митотана определялась локальными протоколами, что подчеркивает необходимость валидации протокола по его назначению и создания унифицированного режима дозирования.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование II фазы с использованием двухэтапного дизайна Симона. В исследование включали пациентов с местнораспространенным или метастатическим АКР, ECOG 0–1, ранее не получавших митотан. Первичная конечная точка — частота достижения терапевтической концентрации митотана (14–20 мкг/мл). Статистическая гипотеза предполагала увеличение частоты достижения терапевтической концентрации с 50 до 70 % ($\beta = 0,2$; $\alpha = 0,05$). Вторичные конечные точки — частота объективного ответа и контроля болезни ≥ 6 мес, ВБП, ОВ, безопасность терапии. Митотан назначался в начальной дозе 2 г/сут с постепенной эскалацией каждые 3–5 дней на 0,5 г до 4 г/сут, с последующей коррекцией дозы в зависимости

Introduction. The combination of EDP (etoposide, doxorubicin, cisplatin) chemotherapy with mitotane represents the standard first-line therapy for adrenocortical carcinoma (ACC). Achieving therapeutic serum concentrations of mitotane has been associated with improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in several studies. However, mitotane dosing in most prior research has followed institution-specific protocols, underscoring the need for a validated and standardized dosing regimen.

Materials and Methods. A single-center, prospective, phase II study was conducted using a Simon's two-stage design. Eligible patients had locally advanced or metastatic ACC, ECOG performance status 0–1, and were naïve to mitotane. The primary endpoint was the rate of achieving therapeutic mitotane concentrations (14–20 µg/mL). The study aimed to increase this rate from a historical 50 to 70 % ($\beta = 0.2$; $\alpha = 0.05$). Secondary endpoints included objective response rate, disease control ≥ 6 months, PFS, OS, and safety. Mitotane was initiated at 2 g/day, with dose escalation by 0.5 g every 3–5 days to a maximum of 4 g/day, followed by titration based on serum drug levels. All patients concurrently received standard platinum-based chemotherapy (EDP or EP/EC).

*Полный текст статьи на английском языке доступен по ссылке <https://voprosyongologii.ru/index.php/journal/article/view/1-26-Phase-II-Study>

от его концентрации в крови. Все пациенты одновременно с митотаном получали стандартную платиносодержащую химиотерапию (EDP или EP/EC).

Результаты. В исследование включено 47 пациентов: 27 мужчин (57,4 %) и 20 женщин (42,6 %). Все пациенты получали платиносодержащую химиотерапию — 45 (95,8 %) EDP, 2 — EP/EC. При медиане наблюдения 12,4 мес терапевтическая концентрация митотана достигнута в 72,3 % ($n = 34$) случаев, медиана времени до ее достижения — 4,3 мес (95 % ДИ 3,3–5,3 мес). Частота объективного ответа составила 29,7 % ($n = 14$), контроль заболевания ≥ 6 мес — 63,8 % ($n = 30$). Медиана ВБП — 8,4 мес (95 % ДИ 4,2–12,6), медиана ОВ — 24,6 мес (9,9–44,6). Профиль нежелательных явлений не отличался от ранее описанного.

Выводы. Разработанный режим митотана обеспечивает быстрое и безопасное достижение терапевтической концентрации у большинства пациентов и может быть рекомендован для рутинной практики.

Ключевые слова: аденокортикальный рак; митотан; EDP

Для цитирования: Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Бохан В.Ю., Рослякова А.А., Евдокимова Е.В., Гаджиева К.Р., Мартынова О.А., Колобанова Е.С., Стилиди И.С. Проспективное исследование фазы II по стандартизации режима приема митотана в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения аденокортикального рака. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 53–62.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404>

✉ Контакты: Жуликов Ярослав Андреевич, yarikzhulikov@gmail.com

Введение

Аденокортикальный рак (АКР) относится к орфанным опухолям с заболеваемостью около 0,8 случая на 1 млн населения в год. В связи с редкостью патологии основная часть данных о результатах лечения АКР получена из ретроспективных исследований или небольших проспективных исследований II фазы [1]. Местнораспространенный (III стадия) и метастатический АКР на момент дебюта выявляются в 18–26 и 21–46 % случаев соответственно, что зачастую требует комплексного подхода к терапии, включающего хирургическое лечение и лекарственный метод [2–5].

Основой системного лечения АКР является митотан, который применяется как в адъювантной терапии, так и при метастатическом процессе. Эффективность митотана в адъювантном режиме подтверждена рядом крупных ретроспективных исследований: недавний метаанализ показал, что его назначение снижает риск рецидива на 37 % [6–9].

Единственным проспективным исследованием эффективности митотана в адъювантном режиме стало ADIUVO. В нем изучалась эффективность митотана по сравнению с плацебо у пациентов с низким (I–II стадия, $Ki67 < 10$ %) и умеренным риском рецидива (III стадия, $Ki67 < 10$ %) [10]. Однако только 13 % пациентов относились к группе умеренного риска, в связи

Results. Forty-seven patients were enrolled (27 male, 57.4 %). All received platinum-based chemotherapy, 45 (95.8 %) with EDP, 2 with EP/EC. After a median follow-up of 12.4 months, therapeutic mitotane concentration was achieved in 72.3 % of patients ($n = 34$), with a median time to achievement of 4.3 months (95 % CI 3.3–5.3). The objective response rate (ORR) was 29.7 %, and disease control ≥ 6 months was 63.8 %. Median PFS was 8.4 months (95 % CI 4.2–12.6), and median OS was 24.6 months (95 % CI 9.9–44.6). The safety profile was consistent with prior reports.

Conclusion. The investigated mitotane dosing regimen facilitates rapid and safe attainment of therapeutic drug levels in the majority of patients and can be recommended for routine clinical practice.

Keywords: adrenocortical cancer; mitotane; EDP

For Citation: Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Artamonova, Elena I. Kovalenko, Vagan Yu. Bokhian, Anna A. Roslyakova, Ekaterina V. Evdokimova, Kizler R. Gadzhieva, Olga A. Martynova, Evgenia S. Kolobanova, Ivan S. Stilidi. Prospective, single-center, phase II study to standardize the mitotane dosing regimen in combination with platinum-based chemotherapy in the first-line treatment for adrenocortical cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 53–62.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404>

с чем результаты нельзя транслировать на эту группу [10]. Всего в исследование был включен 91 пациент: 46 в группу наблюдения и 45 в группу митотана. Пятилетняя БРВ составила 75 % в группе наблюдения и 79 % в группе митотана; различия оказались статистически недостоверными, в связи с чем исследование признано негативным. На сегодняшний день показаниями к назначению адъювантной терапии митотаном являются наличие одного из факторов неблагоприятного прогноза: $Ki67 > 10$ %, III стадия заболевания или R1-статус резекции [11, 12].

При использовании митотана в монорежиме в первой линии терапии частота объективного ответа (ЧОО) составляет 18 %, а контроль заболевания ($K3$) ≥ 12 мес достигается у 22 % пациентов. Важно отметить, что данные получены в ретроспективном исследовании на когорте пациентов с благоприятным прогнозом: у 78 % уровень $Ki67$ был < 20 % [13].

Помимо противоопухолевого действия, митотан оказывает аденолитический эффект, повреждая внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, что приводит к снижению активности надпочечникового стероидогенеза. В связи с блокировкой синтеза стероидов пациенты с отсутствием гиперкортицизма, получающие митотан, нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами. Снижение уровня глюкокортикоидов в крови обусловлено не толь-

ко адренолитической активностью митотана, но и его способностью стимулировать печеночный клиренс стероидов [14–17]. В связи с этим у большинства пациентов доза заместительной терапии гидрокортизоном составляет 50–70 мг в сутки, что вдвое превышает стандартную дозу заместительной терапии надпочечниковой недостаточности другого генеза [11]. Недостаточная доза заместительной терапии ухудшает переносимость митотана.

Особенностью митотана является узкое терапевтическое окно (14–20 мкг/мл): при более низких концентрациях его эффективность снижается, а при более высоких возрастает риск центральной нейротоксичности [13, 18–20]. Достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировано с улучшением как ВБП, так и ОВ [13, 21]. В большинстве исследований, в т. ч. в проспективных ADIUVO и FIRM АКТ, протоколы назначения митотана определялись локальной практикой. Достижение терапевтической концентрации препарата даже при приеме высоких доз (> 6 г/сут) митотана отмечалось только у половины пациентов, что обусловлено плохой водорастворимостью препарата, большим объемом распределения и вариабельностью биодоступности [22–24]. В проспективном исследовании ADIUVO частота достижения терапевтической концентрации митотана при его назначении в адъювантном режиме составила всего 59 %, тогда как в референсных центрах этот показатель достигает 70 % [10, 13].

Таким образом, стандартизация протоколов назначения митотана и оценка их безопасности, а также частоты достижения терапевтической концентрации являются актуальными задачами. Именно эта цель была поставлена в рамках настоящего исследования. Вторичные конечные точки — частота объективного ответа и контроля заболевания ≥ 6 мес, ВБП, ОВ, безопасность терапии.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование

Гистологически подтвержденный местнораспространенный неоперабельный или метастати-

ческий адренокортикальный рак (T4N0-1M0 или M1); возраст ≥ 18 лет; ECOG 0-2; ранее не получали митотан. Допускалась платиносодержащая химиотерапия в анамнезе в качестве адъювантной терапии при безрецидивном периоде после ее завершения ≥ 12 мес. Набор пациентов — с сентября 2018 по октябрь 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Статистическая обработка

Проспективное одноцентровое исследование II фазы с двухэтапным дизайном Саймона [25, 26].

Первичной конечной точкой была частота достижения терапевтической концентрации митотана.

Вторичные конечные точки — частота объективного ответа и контроля заболевания ≥ 6 мес, ВБП, ОВ, безопасность терапии.

Статистическая гипотеза заключалась в том, что предложенный режим дозирования митотана позволит увеличить частоту достижения целевого уровня концентрации препарата с 50 до 70 % при мощности 80 % и уровне значимости $\alpha = 0,05$. Цель исследования считается достигнутой, если ≥ 27 из 43 оцененных пациентов достигнут терапевтической концентрации митотана. С учетом потенциальной потери данных объем выборки составил 47 пациентов.

Процедуры:

Всем пациентам перед началом терапии:

- определяли уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) после малой дексаметазоновой пробы (прием 1 мг дексаметазона в 23-00 накануне сдачи анализа);
- выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (не > 4 нед до начала терапии).

При наличии неврологической симптоматики дополнительно выполнялась магнитно-резонансная терапия (МРТ) головного мозга с в/в контрастом. При наличии стойкой артериальной гипертензии и/или гипокалиемии дополнительно определялся уровень альдостерона и ренина в утренние часы. При признаках вирилизации у женщин определялся уровень дегидроэпиандростерона сульфата, 17-гидроксипрогестеро-

Таблица 1. Режим дозирования митотана

Препарат	Утро (табл.)	День (табл.)	Вечер (табл.)
Митотан 500 мг (1 таблетка)			
1–3-й день	2	0	2
4–7-й день	2	1	2
8–10-й день	2	2	2
11–14-й день	3	2	2
С 15-го дня	3	2	3

на, андростендиона, общего тестостерона. При гинекомастии у мужчин определялся уровень эстрадиола.

Режим лечения

Начальная доза митотана составила 2 г/сут внутрь, разделенные на два приема, постепенно проводилась эскалация дозы каждые 3–5 дней до 4 г/сут, в дальнейшем доза митотана корректировалась в зависимости от уровня его концентрации для достижения и поддержания терапевтической концентрации 14–20 мкг/мл. Максимальная суточная доза митотана составила 8 г, режим дозирования митотана с эскалацией дозы представлен в табл. 1.

Митотан принимается внутрь строго после приема пищи. Поскольку его биодоступность зависит от характера питания, рекомендуется принимать его после жирной пищи (молоко, шоколад, бутерброд с маслом).

Первый контроль концентрации митотана в крови проводится на 35–49-й день, далее — каждые 4–6 нед. В день сдачи отменяется утренний прием митотана. Дальнейшее повышение дозы митотана проводится в зависимости от его концентрации в крови (терапевтическая концентрация митотана 14–20 мкг/л):

- при концентрации митотана < 10 мкг/мл при первом контроле концентрации и отсутствии выраженной центральной нейротоксичности суточная доза митотана эскалируется на 1 г;
- при концентрации митотана < 14 мкг/мл при втором и последующих контролях концентрации и отсутствии выраженной центральной нейротоксичности, суточная доза митотана эскалируется на 1 г.

На фоне приема митотана рекомендован ежедневный контроль АД, ЧСС. Контролируется концентрации митотана, ТТГ, Т4 свободного, АКТГ, кортизола, натрия, калия, АСТ, АЛТ каждые 4–6 нед, а также липидограмма (холестерин, ЛПВП, ЛПНП) каждые 3 мес

Все пациенты совместно с лечением митотаном получали стандартную платиносодержащую

химиотерапию — EDP (этопозид — 100 мг/м² в/в кап во 2–4-й дни, доксорубин — 40 мг/м² в/в в первый день, цисплатин — 40 мг/м² в/в в 3–4-й дни, цикл — 28 дней) или EP (этопозид — 100 мг/м² в/в кап в 1–3-й дни, цисплатин — 75 мг/м² в/в в первый день, цикл — 21 день) / ЕС (этопозид — 100 мг/м² в/в кап в 1–3-й дни, карбоплатин — AUC5 в/в в первый день, цикл — 21 день). В случае принятия решения о необходимости выполнения хирургического лечения после завершения химиотерапии, митотан отменялся за 7–14 дней до хирургического лечения и возобновлялся в сроки 4–12 нед после хирургического лечения.

Сопутствующая терапия

У всех пациентов без АКТГ-независимого гиперкортицизма с первого дня приема митотана назначалась заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 50 мг/сут или преднизолоном в эквивалентных дозах 12,5 мг/сут. У пожилых пациентов с наличием артериальной гипертензии или сахарного диабета начальная доза гидрокортизона составила 30 мг/сут. Суточная доза гидрокортизона делилась на три части — 2/3 в утренние часы (утром при пробуждении и в обед, около 12:00) и 1/3 вечером (оптимальное время приема в промежуток 17:00–18:00). В последующем доза гидрокортизона увеличивалась с шагом 20 мг при наличии лабораторных или клинических признаков надпочечниковой недостаточности. У большинства пациентов суточная доза гидрокортизона на фоне лечения митотаном составляла 50–70 мг.

У пациентов с гиперкортицизмом заместительная терапия гидрокортизоном назначалась только после появления лабораторных или клинических признаков надпочечниковой недостаточности.

При наличии гиперальдостеронизма назначался спиронолактон в начальной дозе 100 мг в сут, при недостаточной эффективности — сохранение гипокалиемии < 3,0 ммоль/л — доза спиронолактона эскалировалась до 300 мг в сут.

Таблица 2. Алгоритм коррекции дозы митотана в зависимости от его концентрации и наличия нежелательных явлений

Концентрация митотана в плазме крови	Центральная нейротоксичность 2-й степени / гастроинтестинальные нежелательные явления 3–4-й степени		Центральная нейротоксичность 3–4-й степени
	отсутствует	присутствует	
< 14 мкг/мл	Повысить суточную дозу митотана на 1 г	Снизить суточную дозу митотана на 1 г	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50–75 %
14–20 мкг/мл	Не менять дозу митотана	Снизить суточную дозу митотана на 1,5 г	
> 20 мкг/мл	Возможна временная отмена митотана при центральной токсичности 1 степени до ее разрешения. Снизить суточную дозу на 50 %	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50 %	

Всем пациентам, которым был назначен режим химиотерапии EDP, проводилась первичная профилактика фебрильной нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором — филграстимом. Все пациенты получали тройную антиэметогенную терапию с добавлением оланзапина или апрепитанта/фосапрепитанта.

Оценка эффективности

Для оценки динамики использовалась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным

контрастированием исходно и каждые 6–8 нед первые 6 мес, затем — каждые 9–12 нед.

Для оценки ВБП и ОВ использовался метод Каплана — Майера с логранговым критерием для сравнения кривых. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 27.0.

Оценка безопасности терапии

Оценка нежелательных явлений проводилась по Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.05. При негематологической

Таблица 3. Характеристики пациентов

Характеристика	N	%
Пол		
Мужской	27	57,4
Женский	20	42,6
Стадия на момент включения в исследование		
III по ENSAT	1	2,1
IV	46	97,9
Медиана возраста	43 (19–64)	
ECOG-статус		
0	26	55,3
1	21	44,7
Гормональная секреция		
Нет	25	53,2
Кортизол	18	38,2
Альдостерон	1	2,1
Половые гормоны	3	6,4
Безрецидивный период после адrenaлэктомии		
< 1 года	8	17
≥ 1 года	13	27,7
Первично-метастатический	26	55,3
Ki67		
0–10	9	19,1
11–20	12	25,5
> 20	21	44,7
Нет данных	5	10,6
Зоны метастазирования		
Легкие	30	63,8
Печень	22	46,8
По брюшине	14	29,8
Головной мозг	1	2,1
Количество зон метастазирования		
1	12	25,6
2	19	40,4
≥ 3	16	34
Режим лечения		
EDP	45	95,8
EP	1	2,1
EC	1	2,1

токсичности 3–4-й степени химиотерапия и митотан временно отменялись до разрешения степени выраженности нежелательного явления до степени ≤ 1 . Алгоритм коррекции дозы митотана приведен в табл. 2.

Результаты

Характеристики пациентов

В данное исследование было включено 47 пациентов, из них 27 мужчин (57,4 %) и 20 женщин (42, %). Медиана возраста составила 43 года (19–64). У 26 пациентов (55,3 %) ECOG-статус был расценен как 0.

Более половины пациентов (55,3 %, $n = 26$) имели первично-метастатический АКР. Гормональная секреция наблюдалась у половины пациентов (46,8 %, $n = 22$), наиболее частым эндокринным нарушением был гиперкортицизм — 38,2 % ($n = 18$), гиперсекреция половых гормонов наблюдалась в 6,4 % случаев ($n = 3$), гиперальдостеронизм — в одном (2,1 %) случае.

Наиболее частыми зонами метастазирования были легкие 63,8 % ($n = 30$) и печень 46,8 % ($n = 22$). У одного пациента (2,1 %) были выявлены метастазы в головном мозге. В 12 (34 %) случаях наблюдалось ≥ 3 зон метастазирования.

Уровень Ki67 определен в первичной опухоли у 36 пациентов (76,6 %), в метастазе — у 11 (23,4 %). Высокий уровень Ki67 (> 20 %) наблюдался в 21 (44,7 %) случаев (табл. 3).

Эффективность терапии

При медиане наблюдения 12,4 мес эффективность терапии и терапевтическая концентрация митотана была оценена во всех 47 наблюдениях. Терапевтическая концентрация митотана была достигнута у 34 пациентов (72,3 %), в соответ-

ствии со статистической гипотезой исследование положительное — первичная конечная точка достигнута.

Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 4,3 мес (95 % ДИ, 3,3–5,26 мес), рис. 1.

Объективный ответ был достигнут у 14 пациентов (29,7 %), все случаи — частичный ответ. Стабилизация заболевания наблюдалась у 19 (43,2 %), контроль болезни ≥ 6 мес — у 30 (63,8 %), рис. 2.

Хирургическое лечение после завершения химиотерапии выполнено семи пациентам (14,9 %), в шести случаях — R0, в одном случае — R2.

Медиана ВВП составила 8,44 мес (95 % ДИ, 4,2–12,6) (рис. 3, А). Медиана ОВ составила 24,3 мес (95 % ДИ, 9,9–44,6) (рис. 3, Б).

Безопасность терапии

Нежелательные явления (НЯ) любой степени наблюдались у 100 % пациентов, НЯ 3–4-й степени — у 12 (25,5 %). Серьезные НЯ, приведшие к экстренной госпитализации, зарегистрированы у трех пациентов (6,4 %), из них один случай — надпочечниковой недостаточности, один случай — тромбоэмболии легочной артерии, и один случай — фебрильной нейтропении.

Центральная нейротоксичность любой степени зафиксирована у 24 пациентов (51,1 %), в т. ч. 3-й степени в одном случае (2,1 %) (табл. 4).

Обсуждение

Несмотря на широкое применение митотана в терапии аденокортикального рака, стандартизированные подходы к его назначению, позволяющие достичь терапевтической концентрации препарата у большинства пациентов,

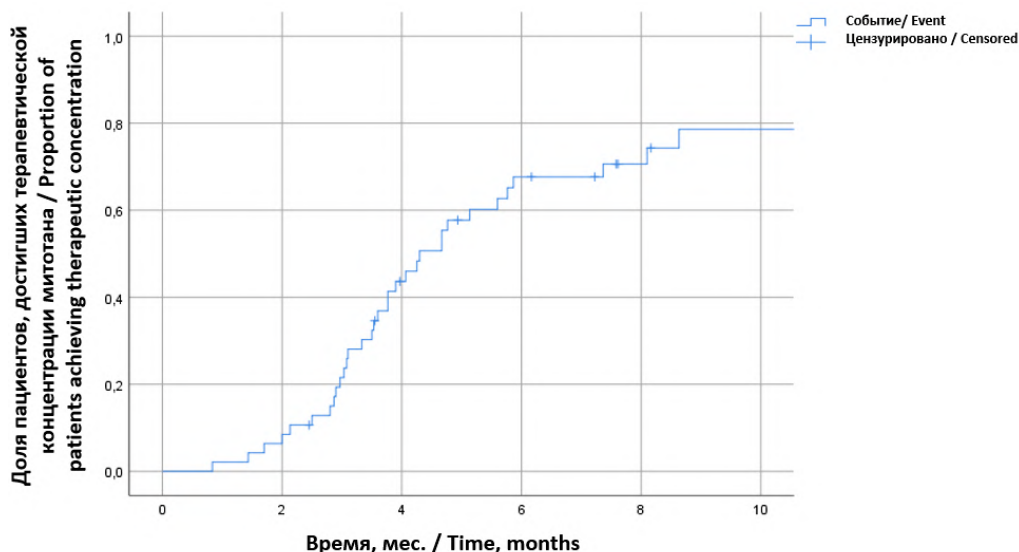


Рис. 1. Время до достижения терапевтической концентрации митотана

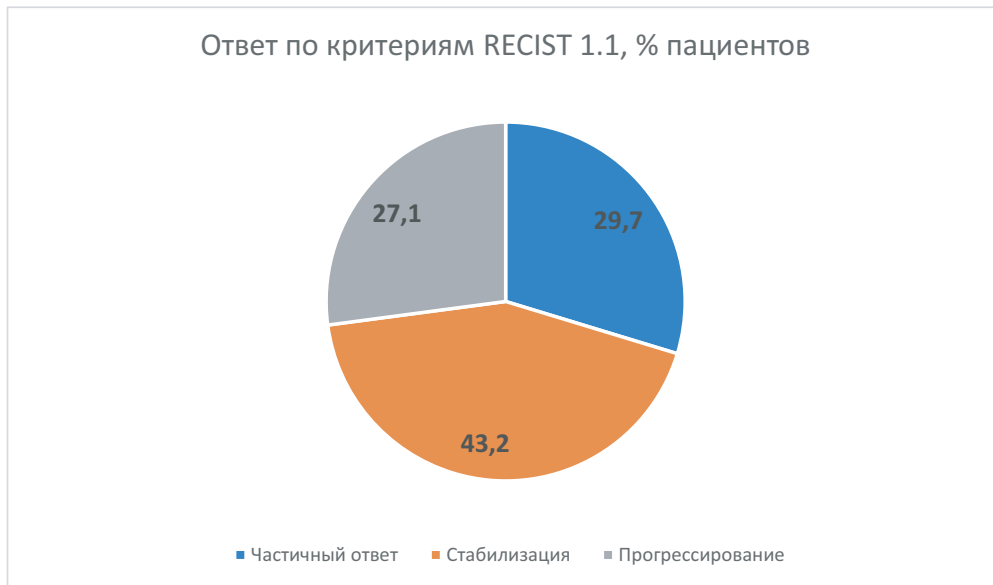


Рис. 2. Ответ пациентов по критериям RECIST 1.1

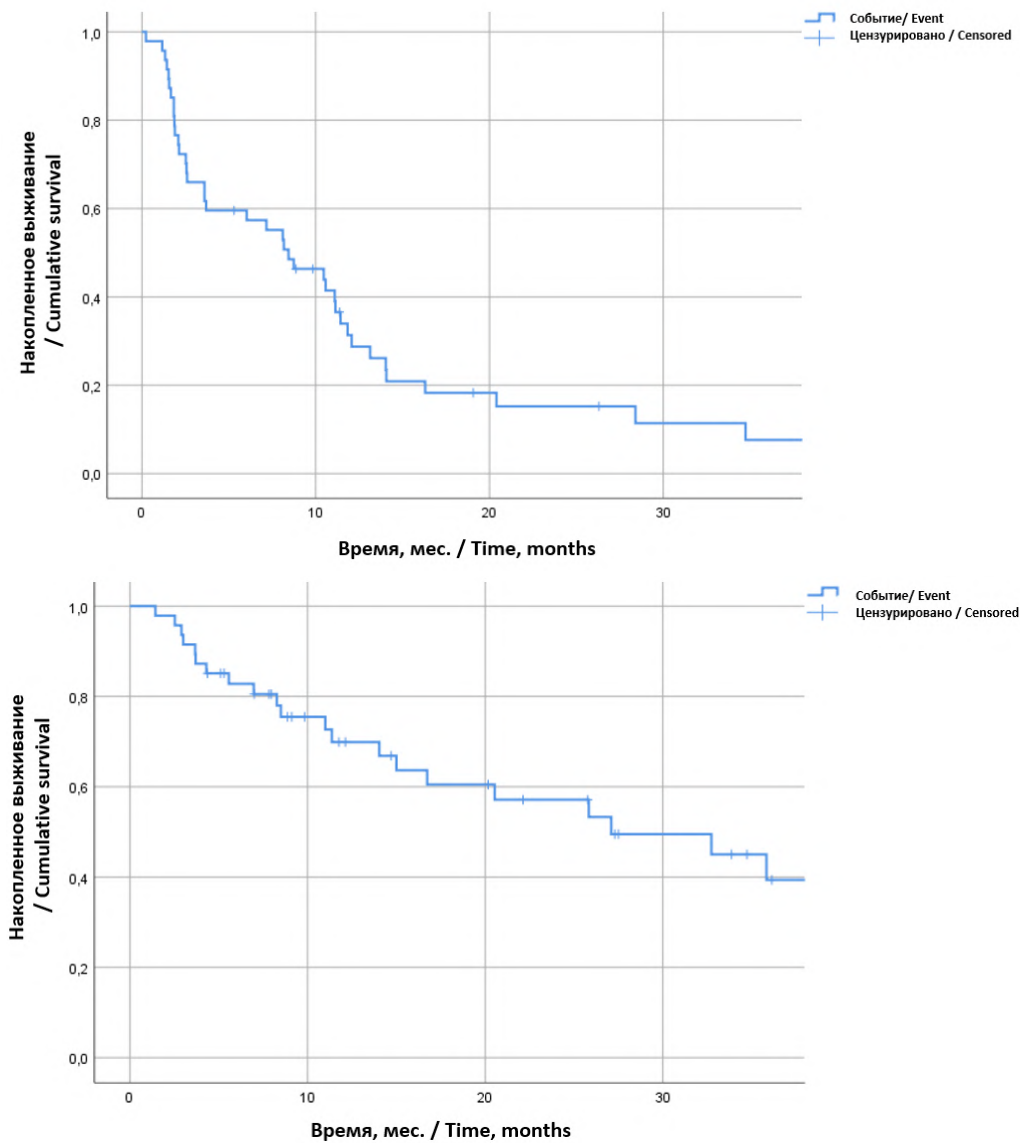


Рис. 3. А) Выживаемость без прогрессирования; Б) Общая выживаемость

Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления на фоне платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном

Нежелательное явление	Любая степень, N	Любая степень, %	Степень 3–4, N	Степень 3–4, %
Любое НЯ	47	100	12	25,5
Надпочечниковая недостаточность	Не оценена	Не оценена	1	2,1
Гиперкалиемия	4	8,5	1	2,1
Нейтропения	45	95,7	12	25,5
Фебрильная нейтропения	2	4,3	3	6,4
Анемия	46	97,9	7	14,9
Тромбоцитопения	8	17	0	0
Тошнота	46	97,9	3	6,4
Диарея	7	14,9	0	0
Рвота	9	19,1	2	4,3
Гепатотоксичность	3	6,4	2	4,3
Астения	47	100	4	8,5
Центральная нейротоксичность	24	51,1	1	2,1
Сенсорная полинейропатия	3	6,4	0	0
Гипотиреоз	6	12,8	0	0
Венозные тромбоэмболические осложнения	3	6,4	1	2,1
Инфузионные реакции	1	2,1	0	0

до настоящего времени отсутствовали. Данные нашего проспективного исследования показали, что предложенный режим эскалации дозирования митотана на фоне платиносодержащей химиотерапии позволяет достичь терапевтической концентрации у 72,3 % пациентов, что превышает значения, ранее полученные в многоцентровых и адъювантных исследованиях (52–59 %), и сравнимо с результатами, достигнутыми в ретроспективных исследованиях, проведенных в референсных центрах [10, 13]. Полученная в нашем исследовании медиана времени до достижения терапевтической концентрации 4,3 мес сопоставима с ретроспективными данными [27]. Следует подчеркнуть, что достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировано с улучшением ВБП и ОВ в ряде ретроспективных работ, что делает этот параметр важной промежуточной конечной точкой в клинических исследованиях АКР.

Частота объективного ответа, контроля болезни были сопоставимы с результатами исследования FIRM АКТ и несколько ниже, чем в одном из наиболее крупных ретроспективных исследований, проведенным европейской группой (ЧОО 55 %) [28–30]. Показатели выживаемости — ВБП, ОВ — были сопоставимы с опубликованными ранее работами [28–30].

Профиль безопасности, наблюдавшийся в исследовании, соответствовал ранее опубликованным данным и был контролируемым. В нашем исследовании зарегистрирован только один

случай (2 %) надпочечниковой недостаточности третьей степени, низкая частота выраженной надпочечниковой недостаточности связана со своевременным назначением и коррекцией дозы заместительной терапии гидрокортизоном с первого дня приема митотана у всех пациентов без гиперкортицизма.

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что разработанный нами режим дозирования митотана обеспечивает достижение целевых концентраций у большинства пациентов, характеризуется приемлемым профилем токсичности и высокой клинической эффективностью.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки, что связано с редкостью данной патологии.

Study Limitations

The main limitation of this study is its small sample size, which is due to the rarity of the disease.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.Y., et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: Have we made progress? *World J Surg.* 2006; 30(5): 872-878.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0329-x>.
2. Beuschlein F., Weigel J., Saeger W., et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3): 841-9.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3182>.
3. Kerkhofs T.M., Verhoeven R.H., Van der Zwan J.M., et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013; 49(11): 2579-2586.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.034>.
4. Icard P., Goudet P., Charpenay C., et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001; 25(7): 891-7.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y>.
5. Tang J., Fang Y., Xu Z. Establishment of prognostic models of adrenocortical carcinoma using machine learning and big data. *Front Surg.* 2023; 9: 966307.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966307>.
6. Tsuboi I., Kardoust Parizi M., Matsukawa A., et al. The efficacy of adjuvant mitotane therapy and radiotherapy following adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2025; 43(5): 297-306.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.09.014>.
7. Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M., et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(23): 2372-80.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063360>.
8. Tsuboi I., Kardoust Parizi M., Matsukawa A., et al. The efficacy of adjuvant mitotane therapy and radiotherapy following adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2025; 43(5): 297-306.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.09.014>.
9. Carmona-Bayonas A., Álvarez-Escolá C., Ballester Navarro I., et al. Does adjuvant mitotane impact cure rates in adrenocortical carcinoma? Insights from the ICARO-GETTHI/SEEN registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(11): 3155-3167.-DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf082>.
10. Terzolo M., Fassnacht M., Perotti P., et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localized adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(10): 720-730.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00193-6).
11. Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., et al. Рак коры надпочечника. Практические рекомендации RUSSCO. Часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 445-451.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-22>. [Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., Bokhyan V.Yu., et al. Adrenal cortex cancer. RUSSCO practical recommendations. Part 1.1. *Malignant Tumours.* 2024; 14(3s2): 445-451.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-22> (In Rus)].
12. Fassnacht M., Puglisi S., Kimpel O., Terzolo M. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; 13(5): 438-452.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00378-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00378-4).
13. Megerle F., Herrmann W., Schloetelburg W., et al. Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4): 1686-1695.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02591>.
14. Ghataore L., Chakraborti I., Aylwin S.J., et al. Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management. *Endocr Connect.* 2012; 1(1): 37-47.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-12-0028>.
15. Lo Iacono M., Puglisi S., Perotti P., et al. Molecular mechanisms of mitotane action in adrenocortical cancer based on *in vitro* studies. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5255.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13215255>.
16. Haider M.S., Ahmad T., Groll J., et al. The challenging pharmacokinetics of mitotane: an old drug in need of new packaging. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021; 46(5): 575-593.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00700-5>.
17. Takeshita A., Igarashi-Migitaka J., Koibuchi N., Takeuchi Y. Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor. *J Endocrinol.* 2013; 216(3): 297-305.-DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0297>.
18. Hermesen I.G., Fassnacht M., Terzolo M., et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(6): 1844-1851.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2676>.
19. Kerkhofs T.M., Baudin E., Terzolo M., et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4759-4767.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2281>.
20. Mormando M., Galie E., Bianchini M., et al. Neurological adverse events of mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a pilot study. *Front Oncol.* 2023; 13: 1222002.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1222002>.
21. Terzolo M., Baudin A.E., Ardito A., et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(3): 263-270.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0242>.
22. Arshad U., Taubert M., Kurlbaum M., et al. Enzyme autoinduction by mitotane supported by population pharmacokinetic modelling in a large cohort of adrenocortical carcinoma pa-

- tients. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179(5): 287-97.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0342>.
23. Moolenaar A.J., van Slooten H., van Seters A.P., Smeenk D. Blood levels of o, p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1981; 7(1): 51-4.-DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00258213>.
 24. Corso C.R., Acco A., Bach C., et al. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(7): 2698-2710.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.14721>.
 25. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials*. 1989; 10(1): 1-10.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90015-9).
 26. Jung S.H., Lee T., Kim K.M., George S.L. Admissible two-stage designs for phase II cancer clinical trials. *Stat Med*. 2004; 23(4): 561-569.-DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.1600>.
 27. Puglisi S., Calabrese A., Basile V., et al. Mitotane concentrations influence outcome in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(3): 740.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030740>.
 28. Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Бохан В.Ю., et al. Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического аденокортикального рака. Предиктивные и прогностические факторы эффективности. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(1): 37-46.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46>. [Zhulikov Ya.A., Kovalenko E.I., Bokhyan V.Yu., et al. Efficacy of chemotherapy according to the EDP±mitotane regimen in the treatment of metastatic adrenocortical cancer. Predictive and prognostic factors of efficacy. *Malignant Tumours*. 2021; 11(1): 37-46.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46> (In Rus)].
 29. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., et al. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2189-97.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966>.
 30. Laganà M., Grisanti S., Cosentini D., et al. Efficacy of the EDP-M scheme plus adjunctive surgery in the management of patients with advanced adrenocortical carcinoma: The Brescia experience. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4): 941.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040941>.

Поступила в редакцию / Received / 25.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>, SPIN: 4878-0062.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>, SPIN: 2483-6309.

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>, SPIN: 5414-9471.

Ваган Юрикович Бохан / Vagan Yu. Bokhian / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>, SPIN: 1040-0138.

Анна Александровна Рослякова / Anna A. Roslyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1857-5083>, SPIN: 5984-4175.

Екатерина Вадимовна Евдокимова / Ekaterina V. Evdokimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5574-9970>.

Кизлер Рифкатовна Гаджиева / Kizler R. Gadzhieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8479-3800>, SPIN: 1697-9138.

Ольга Андреевна Мартынова / Olga A. Martynova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1249-5173>.

Евгения Сергеевна Колобанова / Evgenia S. Kolobanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1563-0983>.

Иван Сократович Стилиди / Ivan S. Stilidi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>, SPIN: 9622-7106.





© *Ismaeel Khan Qadam*¹, *Pinar Kaygın*¹, *Onur Dirican*²,
*Ömer Faruk Bozkurt*³, *Gülçin Güler Şimşek*⁴, *Abbas Ali Husseini*^{5,6},
*Serap Yesilkir Baydar*⁷, *Selim Öğüt*⁸, *Serpil Oğuztüzün*¹

Expression and Clinical Relevance of p53 and BCL-2 in Bladder Cancer

¹Kırıkkale University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Biology Department, Kırıkkale, Türkiye

²Istanbul Gelişim University, Department of Pathology Laboratory Techniques, Vocational School of Health Services, Istanbul, Türkiye

³University of Health Sciences, Atatürk Sanatoryum Education and Research Hospital, Clinical of Urology, Ankara, Türkiye

⁴University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Türkiye

⁵Life Sciences and Biomedical Engineering Application and Research Centre, Istanbul Gelisim University, Istanbul, Türkiye

⁶Vocational School of Health Services, Istanbul Gelisim University, Istanbul, Türkiye

⁷Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering and Architecture, Istanbul Gelisim University, Istanbul, Türkiye

⁸Bandırma On Yedi Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Balıkesir, Türkiye

© *Исмаил Хан Кадам*¹, *Пынар Кайгын*¹, *Онур Дириджан*², *Омер Фарук Бозкурт*³,
*Гюлчин Гюлер Шимшек*⁴, *Аббас Али Хусейни*^{5,6}, *Серап Есилкир Байдар*⁷, *Селим Огют*⁸,
*Серпил Огузтюзюн*¹

Экспрессия и клиническая значимость p53 и BCL-2 при раке мочевого пузыря

¹Кырыккальский университет, факультет инженерии и естественных наук, кафедра биологии, Кырыккале, Турецкая Республика

²Университет Истинье, кафедра технологий патологоанатомической лаборатории, профессиональная школа медицинских услуг, Стамбул, Турецкая Республика

³Университет медицинских наук, учебно-исследовательская больница Ататюрковского санатория, клиника урологии, Анкара, Турецкая Республика

⁴Университет медицинских наук, учебно-исследовательская больница СБУ Гюльхане, отделение патологии, Анкара, Турецкая Республика

⁵Научно-исследовательский центр наук о жизни и биомедицинской инженерии, Университет Истинье, Стамбул, Турецкая Республика

⁶Профессиональная школа медицинских услуг, Университет Истинье, Стамбул, Турецкая Республика

⁷Кафедра биомедицинской инженерии, факультет инженерии и архитектуры, Университет Истинье, Стамбул, Турецкая Республика

⁸Университет Бандырма Онъеди Эйлюль, медицинский факультет, кафедра биофизики, Балыкесир, Турецкая Республика

Introduction. Bladder cancer is a prevalent malignancy with high recurrence and progression rates. Molecular markers like p53 and BCL-2 are implicated in tumor behavior — p53 in tumor suppression and BCL-2 in apoptosis inhibition — yet their clinical significance remains unclear. This study investigates the expression of p53 and BCL-2 in bladder cancer tissues and their associations with key clinical and pathological features to inform more personalized patient management.

Materials and Methods. Immunohistochemical analysis was performed on bladder cancer tissue samples to assess p53 and BCL-2 expression levels. Correlations with tumor grade, invasiveness, gender, age, and smoking status were examined.

Введение. Рак мочевого пузыря — распространенное злокачественное новообразование с высокими показателями рецидива и прогрессии. Такие молекулярные маркеры, как p53 и BCL-2 влияют на развитие опухоли (p53 подавляет развитие опухоли, а BCL-2 ингибирует апоптоз), однако их клиническая значимость остается неясной. В данном исследовании проводится изучение экспрессии p53 и BCL-2 в тканях рака мочевого пузыря и их взаимосвязь с ключевыми клиническими и патологическими особенностями с целью разработать более персонализированный подход к лечению пациентов.

Материалы и методы. На образцах тканей рака мочевого пузыря было проведено иммуногистохимическое исследование для оценки уровней экспрессии p53 и BCL-2. Мы изучили корреляции со степенью злокачественности опухоли, инвазивностью, полом, возрастом пациентов и статусом курения.

Results. p53 expression was significantly higher in cancerous tissues than in normal tissues ($p < 0.00001$) and was associated with high-grade tumors ($p = 0.03156$). No significant difference in BCL-2 expression was observed between cancerous and normal tissues ($p = 0.19706$). No significant correlations were found between p53 and BCL-2 expression or with the clinical factors.

Conclusion. The overexpression of p53 in high-grade bladder cancer tissues highlights its potential role as a biomarker for tumor aggressiveness, whereas BCL-2 shows limited prognostic relevance.

Keywords: p53; BCL-2; bladder cancer; biomarkers; tumor grade, clinical correlation

For Citation: Ismaeel Khan Qadam, Pinar Kaygın, Onur Dirican, Ömer Faruk Bozkurt, Gülçin Güler Şimşek, Abbas Ali Husseini, Serap Yesilkir Baydar, Selim Ögüt, Serpil Oğuztüzün. Expression and clinical relevance of p53 and BCL-2 in bladder cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 63-70.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2392.

✉ Contact: Abbas Ali Husseini, ahusseini@gelisim.edu.tr

Introduction

Bladder cancer represents a substantial global health issue, ranking as one of the most prevalent malignancies worldwide[1]. According to the GLOBOCAN 2022 data, bladder cancer is now the 9th most commonly diagnosed cancer globally, with an estimated 614,298 new cases in 2022, reflecting a 7.1 % increase from previous years[1, 2]. Bladder cancer is characterized by a wide range of clinical and pathological presentations, which can be broadly categorized into non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle-invasive bladder cancer (MIBC). This classification is crucial as it directly influences treatment strategies and prognostic outcomes [3].

The etiology of bladder cancer is indeed multifaceted, involving a combination of genetic predispositions and environmental risk factors. Several somatic mutations occur in genes such as TP53, FGFR3, and PIK3CA, which are crucial for regulating cell growth and division may be associated with bladder carcinogenesis. There are rare instances where inherited mutations at GSTM1 can elevate the risk due to impaired detoxification of carcinogens[4]. Cigarette smoking is one of the most significant risk factors, accounting for approximately 50 % of bladder cancer cases. Smokers have a four to five times greater risk compared to non-smokers[4, 5]. Despite advances in treatment modalities such as transurethral resection, chemotherapy, immunotherapy, and radical cystectomy, bladder cancer is characterized by high recurrence and progression rates[4, 5].

Recent literature has significantly advanced the understanding of the molecular mechanisms underlying bladder cancer, particularly focusing on

Результаты. Экспрессия p53 была значительно выше в раковых тканях по сравнению со здоровыми тканями ($p < 0,00001$) и ассоциировалась с опухолями высокой степени злокачественности ($p = 0,03156$). Клинически значимых различий в экспрессии BCL-2 между раковой и здоровой тканью не выявлено ($p = 0,19706$). Существенных корреляций между экспрессией p53 и BCL-2 или с клиническими факторами обнаружено не было.

Заключение. Повышенная экспрессия маркера p53 в опухолях мочевого пузыря высокой степени злокачественности подчеркивает его потенциальную роль в качестве биомаркера агрессивности опухоли, тогда как BCL-2 демонстрирует ограниченную прогностическую значимость.

Ключевые слова: p53; BCL-2; рак мочевого пузыря; биомаркеры; степень злокачественности опухоли, клиническая корреляция

key biomarkers such as p53 and BCL-2. These proteins are crucial in tumor biology, influencing cancer progression and patient outcomes. The tumor suppressor protein p53 and the anti-apoptotic protein BCL-2 play contrasting roles in bladder cancer progression and prognosis. Mutations in the p53 gene, frequently observed in bladder cancer, are associated with higher tumor grades, advanced disease stages, and poor prognoses due to their correlation with aggressive disease phenotypes[6–8]. Acting as a transcription factor, p53 regulates DNA repair and apoptosis, making it a critical marker for disease progression and a potential therapeutic target, though further prospective studies are needed to clarify its clinical management role[6–8]. Conversely, BCL-2, known for inhibiting programmed cell death, is often overexpressed in cancer, contributing to treatment resistance[6, 9]. Interestingly, its expression may be reduced in more aggressive bladder cancer forms, suggesting its potential as a marker for less aggressive disease [9, 10]. The interplay between p53 and BCL-2 significantly impacts tumor cell survival and therapeutic responses [9, 10].

Despite progress in understanding bladder cancer's molecular mechanisms, the roles of p53 and BCL-2 concerning clinical, demographic, and histopathological factors remain unclear. While p53 mutations are linked to aggressive disease and BCL-2 overexpression to treatment resistance, their interactions and clinical implications require further exploration. Limited research has addressed their differential expression in normal compared to cancerous tissues and associations with tumor grade, invasiveness, and patient demographics. This study investigates p53 and BCL-2 expression in bladder cancer tissues and their links to clinical variables,

aiming to clarify their potential as diagnostic and prognostic markers. We particularly compare p53 and BCL-2 expression levels in bladder cancer tissues versus adjacent normal tissues, and examine the associations of these markers with tumor grade, invasiveness, smoking status, age, and gender. Moreover, we explore the potential correlation between p53 and BCL-2 expression.

Materials and Methods

Study Design and Sample Analysis

This retrospective study included 67 formalin-fixed, paraffin-embedded bladder tissue samples, comprising 46 tumor tissues and 21 non-tumorous tissues, archived at Keçiören Training and Research Hospital between 2023 and 2024. Tumor samples were histopathologically confirmed as bladder cancer, while the non-tumorous tissues were obtained from patients initially suspected of having bladder lesions but were later diagnosed with conditions such as chronic inflammation, normal histology, squamous metaplasia, follicular cystitis, or chronic cystitis.

Inclusion criteria for the tumor group included: (1) histopathological diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder; (2) availability of sufficient archived tissue for immunohistochemical analysis; and (3) complete clinical data including age, gender, smoking status, tumor grade, and invasion status. For the non-tumorous group, inclusion required: (1) absence of malignant findings in histopathological evaluation; and (2) tissue obtained during diagnostic cystoscopy or resection for suspected bladder pathology.

Samples with (1) insufficient or degraded tissue samples; (2) previous history of bladder malignancy in the non-tumorous group; (3) presence of mixed or variant histologies other than urothelial carcinoma; and (4) missing or incomplete clinical data were excluded from the study.

The analysis examined associations between tumor grade, smoking status, gender, age, and histopathological characteristics. Tumor grade was classified as low or high based on the WHO histopathological grading system. Tissue invasion was categorized as invasive or noninvasive. Smoking status was grouped as smoker, non-smoker, or ex-smoker. Gender was classified as male or female, and age was stratified into four groups: 40–49, 50–59, 60–69, and ≥ 70 years.

Histopathological Evaluation

Histopathological examination plays a pivotal role in characterizing tumor properties, ensuring precise diagnosis, classification, and prognostic assessment. Tissue specimens obtained during surgical procedures are immediately fixed in 10 % buffered formalin to maintain structural integrity.

These specimens are processed by embedding in paraffin, and thin sections measuring 4 μm are cut using a microtome. The sections are mounted onto glass slides and stained with hematoxylin and eosin (H & E) to examine tissue architecture and cellular morphology. Additionally, immunohistochemical (IHC) staining is conducted to evaluate the expression of key proteins, including BCL-2, and TP53. This multifaceted analysis provides critical molecular and histological insights, facilitating tailored treatment decisions and prognostic predictions.

Immunohistochemical Analysis

Immunohistochemical staining was employed to determine BCL-2, and TP53 protein levels in bladder tissue samples. After fixation in formalin, tissue sections were deparaffinized in xylene and rehydrated through graded ethanol, followed by a distilled water rinse for 3 minutes. To inhibit endogenous peroxidase activity, the sections were treated with 3 % hydrogen peroxide in methanol for 10 minutes. Antigen retrieval was achieved using a 0.01M citrate buffer (pH 6.0) heated in a pressure cooker for 3 minutes.

After antigen retrieval, sections were washed in Tris-buffered saline (TBS) containing 0.15M sodium chloride and 0.05M Tris-HCl (pH 7.6) to maintain stability. A blocking solution (SuperBlock, SHP125; ScyTek Laboratories, UT, USA) was applied to minimize non-specific binding. Primary antibodies were diluted as per the manufacturer's protocols and applied to the sections: anti-BCL-2 (Boster, USA; dilution 1 : 750), and anti-p53 (M00001-4, Boster Biological Technology; dilution 1 : 200). Following incubation, sections were treated with a biotinylated secondary antibody (SHP125; ScyTek Laboratories) and a streptavidin-HRP complex.

Subsequent to TBS washes, diaminobenzidine (DAB) was used as a chromogen to detect peroxidase activity, and nuclei were lightly counterstained with hematoxylin for better visualization. Slides were dehydrated through ethanol, cleared in xylene, and mounted for microscopic examination. A blinded pathologist assessed the staining under a light microscope. Enzymatic staining intensity was scored as 0 (negative), 1 (weak), 2 (moderate), or 3 (strong). For p53, the percentage of positively stained nuclei was recorded, with samples classified as positive if more than 10 % of nuclei displayed staining (fig. 1).

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using R software (Version 4.3.2, R Foundation, Vienna, Austria). Clinical and demographic data were summarized with descriptive statistics. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation along with their range (minimum–maximum), while categorical variables were represented as frequencies and percentages. The Shapiro-Wilk test was

employed to assess the normality of numerical variables, and the Levene test was used to evaluate homogeneity of variances. For group comparisons involving normally distributed variables meeting parametric assumptions, the Student's t-test or one-way ANOVA was utilized, depending on the number of groups. For non-normally distributed data

or when parametric assumptions were not met, the Mann-Whitney U test was applied. Chi-square for indepecency was examined the association between categorical variables. Correlations between continuous variables were analyzed using Spearman's rank correlation. Statistical significance was set at a p-value of less than 0.05.

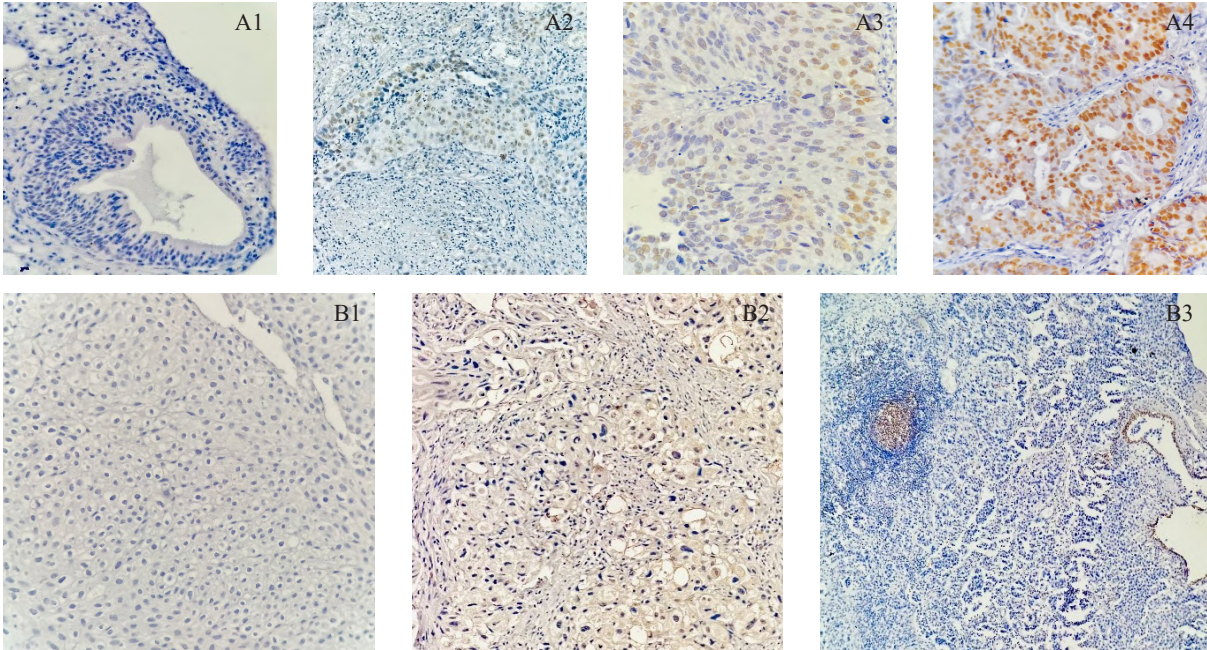


Fig. 1. (A1) Microscopic view of a sample in which p53 protein expression is not observed (Negative). (A2) General microscopic image of a specimen marked positive (+1) for p53 protein expression. (A3) General microscopic image of a specimen marked positive (+2) for p53 protein expression. (A4) General microscopic image of a specimen marked positive (+3) for p53 protein expression. (B1) Microscopic view of a sample in which Bcl-2 protein expression is not observed. (B2) General microscopic image of a specimen marked positive (+1) for Bcl-2 protein expression. (B3) General microscopic image of a specimen in which control and normal tissues were positively marked for Bcl-2 protein expression, whereas tumor portions of the same tissue were negatively marked

Table 1. Demographic characteristics and their relationship with BCL-2 and P53 expression

Gender	Biomarkers	Positive n	Negative n	P-value
Male	BCL-2	3	38	0.9
Female		1	4	
Male	P53	32	9	0.5
Female		5	0	
Age category				
Middle age 40-65	BCL-2	2	22	0.6
Old age >65		2	20	
Middle age 40-65	P53	18	6	0.5
Old age >65		19	3	
Smoking status				
Smoker	BCL-2	4	37	1
Non smoker		0	5	
Smoker	P53	32	9	0.1
Non smoker		5	0	
Overall				
Cancerous	BCL-2	4	42	0.03
Healthy		6	15	
Cancerous	P53	37	9	< 0.00001
Healthy		3	18	

Results

The study analyzed 46 cancerous tissue samples and 21 normal tissue samples. The age of cancer patients ranged from 42 to 94 years, with a mean age of 65.2 ± 11.5 years. The male-to-female ratio was 41:5. Smoking status among cancer patients included 41 participants with a history of smoking, either active smokers or former smokers, and

5 nonsmokers. Among cancer cases, 11 were classified as low-grade, and 35 as high-grade. Moreover, 20 patients (43.5 %) were diagnosed at stage 1, 21 patients (45.6 %) at stage 2, and 5 patients (10.9 %) at stage 3 of cancer progression. Additionally, 12 cases were noninvasive, while 34 were invasive. In the normal tissue group, participant ages ranged from 28 to 89 years, with a mean age of 54.6 ± 16.6 years. The male-to-female ratio was 9:12, and

Table 2. Cancer stages and grade distribution of patients and their relationship with BCL-2 and P53 expression

Cancer stage		0	1	2	3	P-value
Stage 1	BCL-2	19	1	0	0	0.00008
Stage 2		21	0	0	0	
Stage 3		2	3	0	0	
Stage 1	P53	6	11	1	2	0.00025
Stage 2		3	4	8	18	
Stage 3		0	0	2	4	
Cancer grade						
Low grade	BCL-2	10	1	0	0	0.9
High grade		32	3	0	0	
Low grade	P53	4	5	1	1	0.03
High grade		5	10	9	11	
Cancer invasiveness						
Noninvasive	BCL-2	12	0	0	0	0.6
Invasive		30	4	0	0	
Noninvasive	P53	4	4	1	3	0.4
Invasive		5	11	9	9	
Overall						
Cancerous	BCL-2	42	4	0	0	0.03
Healthy		15	6	0	0	
Cancerous	P53	9	15	10	12	< 0.0001
Healthy		18	3	0	0	

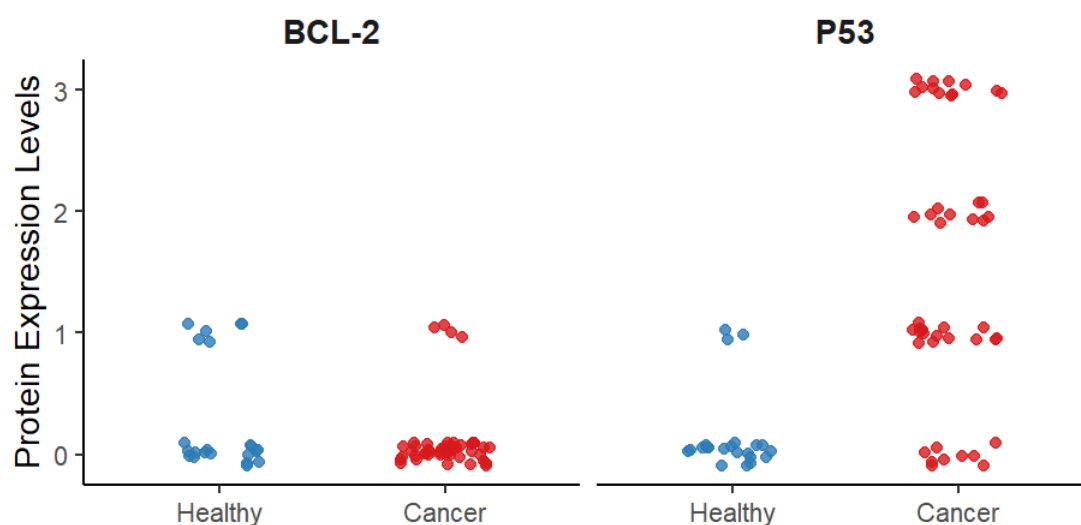


Fig. 2. BCL-2 and P53 protein expression levels in healthy and cancerous bladder tissues

smoking statuses included 12 participants with a history of smoking and 9 nonsmokers.

A significant difference in P53 expression was observed between cancerous and normal tissues ($p < 0.00001$). However, no significant difference in BCL-2 expression was found ($p = 0.19706$) (table 1 & fig. 2). Furthermore, no correlation was observed between BCL-2 and P53 expression levels in either cancerous ($r_s = 0.25852$, $p = 0.08278$) or normal tissues ($r_s = 0.34426$, $p = 0.12647$). Gender was not significantly associated with the expression of BCL-2 in cancerous ($p = 0.65994$) or normal tissues ($p = 0.30302$), nor with P53 expression in cancerous ($p = 0.33204$) or normal tissues ($p = 0.61708$). Age and gender differences between groups with varying expression levels were insignificant ($p > 0.2$). Smoking history did not significantly influence P53 and BCL-2 expression levels in cancerous compared to normal tissues ($p > 0.5$). The expression levels of both BCL-2 ($p = 0.5552$) and P53 ($p = 0.27134$) did not vary significantly based on cancer invasiveness.

A significant difference in P53 expression was noted among patients with different cancer grades ($p = 0.03156$). However, no significant difference was observed for BCL-2 expression ($p = 0.99202$) (Table 2). A comparative analysis of BCL-2 and TP53 immunohistochemical staining scores across cancer stages revealed distinct expression patterns. Chi-square analysis indicated a significant difference in BCL-2 expression across stages ($\chi^2 = 18.92$, $p = 0.00008$) (table 2). Fisher's exact test revealed no significant difference between stages 1 and 2 ($p = 0.488$), but significant differences between stage 1 and stage 3 ($p = 0.016$), and stage 2 and stage 3 ($p = 0.0038$), suggesting altered BCL-2 expression in advanced-stage patients. Analysis confirmed a significant association between TP53 scores and cancer stage ($\chi^2 = 25.72$, $p = 0.00025$) as well (Table 2). Fisher's exact test further identified significant differences in scores 1 and 3 between stage 1 and stage 2 ($p = 0.0014$ and $p = 0.0013$), and between stage 1 and stage 3 ($p = 0.0237$ and $p = 0.0129$), while no significant differences were found between stages 2 and 3. In essence, the findings indicate a distinct upregulation or altered pattern of BCL-2 expression in Stage 3, while TP53 expression tends to increase from Stage 1 to Stage 2 and then remains high in Stage 3.

Discussion

This study describes the expression profiles of p53 and BCL-2 in bladder cancer patients. The findings underscore the significant role of p53 in differentiating cancerous from normal tissues and stratifying cancer grades and stages. In contrast, BCL-2 expression remains relatively stable in ear-

ly stages, but shows a marked alteration in Stage 3, possibly indicating its involvement in advanced tumor survival or resistance to apoptosis. By systematically examining these markers in relation to tumor grade, stage, smoking history, and demographics, the study offers a nuanced perspective on their implications. Moreover, the interplay between p53 and BCL-2 is explored, suggesting their combined potential as prognostic markers and identifying directions for further investigation. These findings contribute to expanding biomarker research in bladder cancer, paving the way for integrated approaches to patient care.

Existing literature corroborates the elevated expression of p53 in cancerous bladder tissues, which may be associated with high-grade tumors and aggressive phenotypes, suggesting its prognostic value [6, 11]. Additionally, p53 overexpression correlates with tumor recurrence and progression, reinforcing its predictive relevance in tumor characteristics such as grade and stage [6, 12, 13]. However, conflicting findings indicate that p53 may not consistently predict tumor progression or recurrence, particularly under certain positivity thresholds [11]. However, the lack of significant variation in p53 expression based on demographic or clinical factors emphasizes its limited applicability in broader clinical contexts. This complexity underscores the need for further research to refine thresholds for p53 expression, establish its clinical applications, and clarify its reliability as a biomarker for bladder cancer outcomes.

This study suggests that BCL-2 has limited prognostic relevance in bladder cancer, consistent with prior reports indicating the low expression of BCL-2 in bladder cancer tissues, with only a minority of cases showing positivity, limiting its prognostic potential [14, 15]. While some studies have linked low BCL-2 expression to low-grade tumors, others highlight its predictive value for treatment response, particularly in poor outcomes with neoadjuvant chemotherapy [15, 16]. While p53 is strongly associated with tumor progression and aggressiveness, BCL-2 appears to play a more limited role, primarily related to treatment response rather than tumor grade or invasiveness [9, 17].

Contradictory findings in some studies suggest potential interactions between p53 and BCL-2 in specific contexts, such as treatment responses or unique tumor microenvironments [17, 18]. Although no significant correlation was observed in this study, the combined evaluation of these markers could offer insights into tumor behavior or therapeutic outcomes in particular circumstances. Further research is required to fully explore these potential interactions, which may hold significance for developing more targeted diagnostic and therapeutic strategies.

Our findings are generally consistent with earlier reports, although larger prospective cohorts or guideline-referenced biomarker panels—such as those proposed by the EAU and NCCN—do not currently incorporate p53 or BCL-2 due to inconsistent predictive validity. Clinically, the overexpression of p53—particularly in high-grade tumors—may support more intensive surveillance strategies or early systemic therapy. Although BCL-2 has limited prognostic impact, its potential role in predicting chemotherapy response could inform neoadjuvant treatment planning in selected cases.

This study has several limitations that should be considered. First, the relatively small sample size limits the generalizability of the findings. A larger, more diverse cohort could provide robust insights into the relationships between p53, BCL-2, and bladder cancer characteristics. Second, reliance on tissue samples from a single institution introduces potential biases related to demographic and clinical factors. Third, the cross-sectional design restricts the ability to establish temporal or causal relationships between biomarker expression and clinical outcomes. Additionally, the lack of stratification by molecular subtypes of bladder cancer may have overlooked variations in biomarker expression across different subtypes. Finally, the study did not assess other relevant molecular markers or genetic factors that could influence bladder cancer progression, limiting the scope of the molecular landscape.

Conclusion

Elevated p53 expression in high-grade bladder cancer suggests its usefulness as an indicator of tumor aggressiveness, whereas BCL-2 appears to have minimal prognostic value. Future research should prioritize prospective, multi-center studies with molecular subtype stratification. Integration of p53 and BCL-2 into multi-marker immunohistochemical panels, alongside markers such as Ki-67 and FGFR3, may provide a more comprehensive prognostic tool.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This study was supported by the Istanbul Gelisim University Office of Scientific Research Projects, Grant No.: THIZ-2025-230.

Compliance with patient rights and principles of bioeth

This study received ethical approval from the Institutional Review Board (IRB) of Bandirma Onyedi Eylul University (Approval No: E-67961857-050.04-167778; Date: 10.12.2024). Participants were thoroughly informed about the study, and written informed consent was obtained. The study was conducted in accordance with ethical guidelines, including the Declaration of Helsinki and its subsequent revisions.

Availability of data and materials

All data supporting the findings of this study are included within the article. Additional raw data are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contributions

Selim Ögüt, Pınar Kaygın, Onur Dirican, Abbas Ali Husseini, Gülçin Güler Şimşek: conceptualization, methodology. Isameel Khan Qadam, Gülçin Güler Şimşek, Selim Ögüt: Experiments. Abbas Ali Husseini, Serap Yesilkir Baydar: formal analysis. Abbas Ali Husseini, Serap Yesilkir Baydar, Ömer Faruk Bozkurt, Selim Ögüt: data management. Onur Dirican, Abbas Ali Husseini, Serap Yesilkir Baydar, Selim Ögüt: writing, reviewing, and editing. All authors have read and approved the final manuscript.

REFERENCES

1. GLOBOCAN database (2024) GLOBOCAN 2022: Bladder cancer 9th most common worldwide. The International Agency for Research on Cancer (IARC).-URL: <https://gco.iarc.fr/en>.
2. Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A.L.M. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2019; 38(8): 1895–904.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02984-4>.
3. Guo C.C., Shen S.S., Czerniak B. Recent advances in the classification of bladder cancer — updates from the 5th edition of the World Health Organization classification of the urinary and male genital tumors. *Bladder Cancer.* 2023; 9(1): 1–14.-DOI: <https://doi.org/10.3233/BLC-220106>.
4. Halaseh S.A., Halaseh S., Alali Y., et al. A review of the etiology and epidemiology of bladder cancer: All you need to know. *Cureus.* 2022; 14: e27330.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.27330>.
5. Pemov A., Wegman-Ostrosky T., Kim J., et al. Identification of genetic risk factors for familial urinary bladder cancer: An exome sequencing study. *JCO Precis Oncol.* 2021; 1830–1839.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00115>.
6. Senturk N., Aybek Z., Duzcan E. Ki-67, p53, bcl-2 and bax expression in urothelial carcinomas of urinary bladder. *Turkish Journal of Pathology.* 2010; 26: 25.-DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2010.00991>.
7. Smith N.D., Rubenstein J.N., Eggen S.E., Kozlowski J.M. The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: Basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *Journal of Urology.* 2003; 169: 1219–1228.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000056085.58221.80>.
8. Boyd MT, Vlatkovic N. p53: a molecular marker for the detection of cancer. *Expert Opin Med Diagn.* 2008; 2(9): 1013–24.-DOI: <https://doi.org/10.1517/17530059.2.9.1013>.
9. Kong G., Yong Shin K., Ha Oh Y., et al. Bcl-2 and p53 expressions in invasive bladder cancers. *Acta Oncol (Madr).* 1998; 37: 715–720.-DOI: <https://doi.org/10.1080/028418698430098>.
10. Rödel C., Grabenbauer G.G., Rödel F., et al. Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics.* 2000; 46: 1213–1221.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00544-1).
11. Casetta G., Gontero P., Russo R., et al. p53 expression compared with other prognostic factors in OMS grade-I stage-Ta transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 1997; 32: 229–36.

12. Vetterlein M.W., Roschinski J., Gild P., et al. Impact of the Ki-67 labeling index and p53 expression status on disease-free survival in pT1 urothelial carcinoma of the bladder. *Transl Androl Urol.* 2017; 6: 1018–1026.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tau.2017.11.10>.
13. Afshan S., Zaib L., Sharif S., et al. P53 over expression in bladder carcinoma. *Ann PAK Inst Med Sci.* 2022; 18: 261–5.-DOI: <http://doi.org/10.48036/apims.v18i4.596>.
14. Kirsh E.J., Baunoch D.A., Stadler W.M. Expression of bcl-2 and bcl-X in bladder cancer. *J Urol.* 1998; 159: 1348–53.
15. Pourebrahimi E., Moradi Tabriz H., Miratashi Yazdi S.A., et al. The value of BCL2 and CK20 expression in predicting behavioral patterns of bladder cancer, a cross sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 81: 104372.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104372>.
16. Turker P., Segersten U., Malmström P-U., Hemdan T. Is Bcl-2 a predictive marker of neoadjuvant chemotherapy response in patients with urothelial bladder cancer undergoing radical cystectomy? *Scand J Urol.* 2019; 53: 45–50.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21681805.2019.1575467>.
17. Glick S.H., Howell L.P., White R.W. Relationship of p53 and bcl-2 to prognosis in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1996; 155: 1754–7.
18. Ye D., Li H., Qian S., et al. bcl-2/bax expression and p53 gene status in human bladder cancer: relationship to early recurrence with intravesical chemotherapy after resection. *J Urol.* 1998; 160: 2025–8; discussion 2029.

Received / 27.05.2025

Reviewed / 27.07.2025

Accepted for publication / 25.09.2025

Author Information / ORCID

Ismaeel Khan Qadam / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-7245>.

Pınar Kaygın / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0127-1753>.

Onur Dirican / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-6611>.

Ömer Faruk Bozkurt / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6684-5431>.

Gülçin Güler Şimşek / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7710-4631>.

Abbas Ali Husseini / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8861-7106>.

Serap Yesilkir Baydar / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6311-4302>.

Selim Öğüt / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-6477>.

Serpil Oğuztüzün / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-3735>.





© Е.П. Куликов¹, С.А. Мерцалов^{1,2}, В.А. Григоренко^{1,2}, И.С. Пикушин^{1,2},
 А.А. Никифоров¹

Значение полиморфизма гена в развитии рака желудка

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Рязань, Российская Федерация

© Evgeny P. Kulikov¹, Sergey A. Mertsalov^{1,2}, Vladimir A. Grigorenko^{1,2}, Ilya S. Pikushin^{1,2},
 Alexander A. Nikiforov¹

The Significance of Gene Polymorphisms in Gastric Cancer Development

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, the Russian Federation

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, the Russian Federation

Введение. Рак желудка остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, однако его этиология и механизмы развития до конца не изучены. В последние годы особое внимание уделяется роли генетических факторов, таких как генетические полиморфизмы, в предрасположенности к данному заболеванию. Исследование направлено на определение связи вариантов генов (*CHEK2*, *MMP1*, *MTHFR*, *TNF*, *XPC*, *APE1*) с вероятностью развития рака желудка.

Материалы и методы. Проспективно проанализированы 180 образцов крови: 111 пациентов с раком желудка (основная группа) и 69 здоровых добровольцев (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Полиморфизмы генов определялись методом ПЦР с электрофоретической детекцией. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0.

Результаты. Установлено, что генотип Lys/Lys гена *XPC* (Lys939Gln) ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка (OR = 7,3; 95 % ДИ: 2,1–25,4; $p < 0,001$). Для гена *CHEK2* (Ile157Thr) выявлены достоверные различия между группами ($p = 0,03$), однако количественная оценка эффекта требует дальнейшего изучения. Полиморфизмы генов *MTHFR*, *MMP1*, *TNF* и *APE1* не показали значимого влияния на риск заболевания.

Выводы. Варианты генов *XPC* и *CHEK2* играют значительную роль в развитии рака желудка, что подчеркивает важность генетических факторов в патогенезе заболевания. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины и ранней диагностики.

Ключевые слова: рак желудка; полиморфизмы генов; молекулярно-генетические маркеры

Для цитирования: Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Григоренко В.А., Пикушин И.С., Никифоров А.А. Значение полиморфизма гена в развитии рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 71-76.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2409

✉ Контакты: Пикушин Илья Сергеевич, pikushini@gmail.com

Введение

Рак желудка остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний

Introduction. Gastric cancer remains one of the most common malignancies worldwide, yet its etiology and mechanisms of development are not fully understood. In recent years, increasing attention has been paid to the role of genetic factors, particularly gene polymorphisms, in susceptibility to this disease. This study aimed to investigate the association between polymorphic variants of specific genes (*CHEK2*, *MMP1*, *MTHFR*, *TNF*, *XPC*, *APE1*) and the risk of gastric cancer development.

Materials and Methods. A prospective analysis was performed on 180 blood samples: 111 patients with gastric cancer (main group) and 69 healthy volunteers (control group). The groups were comparable in age and sex. Gene polymorphisms were determined using PCR with electrophoretic detection. Statistical analysis was conducted using StatTech v. 4.8.0 software.

Results. The Lys/Lys genotype of the *XPC* gene (Lys939Gln) was associated with a significantly increased risk of gastric cancer (OR = 7.3; 95 % CI: 2.1–25.4; $p < 0.001$). For the *CHEK2* gene (Ile157Thr), statistically significant differences were observed between the groups ($p = 0.03$), although further investigation is needed to quantify the effect size. Polymorphisms of the *MTHFR*, *MMP1*, *TNF*, and *APE1* genes showed no significant association with disease risk.

Conclusion. Genetic variants of *XPC* and *CHEK2* appear to play a significant role in gastric cancer development, underscoring the importance of genetic factors in disease pathogenesis. These findings provide a basis for future research in personalized medicine and early detection strategies.

Keywords: gastric cancer; gene polymorphism; molecular genetic markers

For Citation: Evgeny P. Kulikov, Sergey A. Mertsalov, Vladimir A. Grigorenko, Ilya S. Pikushin, Alexander A. Nikiforov The significance of gene polymorphisms in gastric cancer development. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 71-76.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2409

в мире [1, 2, 3]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, этиология и механизмы развития данной патологии до конца не изучены. В последние годы все большее

внимание исследователей привлекает роль генетических факторов, в частности полиморфных вариантов генов, которые могут влиять на предрасположенность к раку желудка, его прогрессирование и ответ на терапию [3, 4, 5]. Полиморфизмы, представляющие собой естественные вариации в последовательности ДНК, способны модулировать активность генов, участвующих в ключевых процессах, таких как клеточный цикл, апоптоз, репарация ДНК и метаболизм канцерогенов [6, 7, 8]. Цель исследования — определить связь вариантов генов *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1G/2G 1607), *MTHFR* (Ala222Val), *TNF* (G308A), *XPC* (Lys939Gln), *APE1* (Asp148Glu) с вероятностью развития рака желудка.

Материалы и методы

Перспективно проанализированы 180 образцов крови для определения вариантов генов *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1G/2G 1607), *MTHFR* (Ala222Val), *TNF* (G308A), *XPC* (Lys939Gln), *APE1* (Asp148Glu). 111 пациентов с верифицированным раком желудка составили основную группу и 69 практически здоровых добровольцев — контрольную группу. Критериями исключения из основной группы стали первично-многожественный характер опухолевого процесса, отсутствие морфологической верификации, иные опухоли желудка кроме карциномы (нейроэндокринные и гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка). Критерием исключения из группы контроля стало наличие в анамнезе любого опухолевого заболевания. Полиморфизмы генов *XPC* (Lys939Gln) и *APE1* (Asp148Glu) определялись для всех представителей основной группы и 34 представителей группы контроля.

Идентификация вариантов генов проводилась в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Для этого использовали метод выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови с последующим проведением ПЦР и электрофоретической детекцией результатов с применением реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС» (производство НПФ «Литех», Россия).

Медиана возраста в основной группе составила 67 лет, в контрольной — 66 лет. Группы сравнения были сопоставимы ($p = 0,98$).

В основную группу вошли 75 мужчин (67,6 %) и 36 женщин (32,4 %). Группу контроля составляли 42 мужчины (60,9 %) и 27 женщин (39,1 %). По полу группы были сопоставимы ($p = 0,36$).

Выполнена оценка частоты встречаемости полиморфизмов генов в группе рака желудка и в группе контроля с последующим сравнением и анализом.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 %-ным доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Результаты

При проведении анализа в отношении гена *XPC* (Lys939Gln) было установлено, что среди пациентов с раком желудка практически одинаково встречается генотип Lys/Lys — 46 (41,4 %) и генотип Lys/Gln — 47 (42,3 %). В 18 случаях (16,3 %) встречался вариант Gln/Gln.

Отличная от этого картина наблюдалась в группе здоровых добровольцев. Подавляющее большинство представителей оказалось носителем варианта Lys/Gln — 27 человек, что составило 79,4 %. На долю полиморфизмов Lys/Lys и Gln/Gln приходится три (8,8 %) и четыре (11,8 %) случая соответственно.

При сравнении групп различия в частоте встречаемости вариантов были статистически достоверны ($p < 0,001$). При носительстве генотипа Lys/Lys риск развития рака желудка в 7,3 раза выше, чем у носителей другого генотипа ($p < 0,001$; OR = 7,3; CI 2,1–25,4). Анализ частоты встречаемости вариантов гена *XPC* (Lys939Gln) в группах сравнения представлен в табл. 1 и на рис. 1.

Анализ полиморфизма гена *CHEK2* (Ile157Thr) показал, что в группе рака желудка на долю генотипа Ile/Ile приходится 90,1 %, генотипа Ile/Thr — 9,9 %. В группе сравнения подавляющее большинство пациентов обладали вариантом Ile/Ile — 98,6 %, и только один представитель был носителем генотипа Ile/Thr (1,4 %). Полиморфизм Thr/Thr не встречался в обеих группах. Различия в группах были достоверные ($p = 0,03$),

у носителей варианта Ile/Thr шанс развития рака желудка, вероятно, выше, однако различия шансов (OR) были статистически недостоверны (CI 0,944–59,288). Анализ частоты встречаемости полиморфизма гена *CHEK2* (Ile157Thr) в группах сравнения представлен в табл. 2 и на рис. 2.

При анализе частот встречаемости вариантов генов *MTHFR* (ala222Val), *MMP1* (C.-1607

1G > 2G), *TNF* (G308A), *XRCC1/1* (Arg194Trp), *EGFR* (A2073T), *APE1* (asp148Glu), *XPB* (lys751Gln) нам не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,479$, $p = 0,054$, $p = 0,624$, $p = 0,818$, $p = 0,799$, $p = 0,382$, $p = 0,997$ соответственно). Анализ частоты встречаемости вариантов оставшихся генов представлен в табл. 3.

Таблица 1. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена XPC (Lys939Gln)

Показатель	Категории	XPC (Lys939Gln)			p
		Lys / Lys	Lys / Gln	Gln / Gln	
Группа	Группа контроля	3 (8,8)	27 (79,4)	4 (11,8)	< 0,001 $p_{Lys/Lys - Lys/Gln} < 0,001$
	Основная группа	46 (41,4)	47 (42,3)	18 (16,3)	

Table 1. Frequency of XPC gene (Lys939Gln) variants in the study groups

Parameter	Categories	XPC (Lys939Gln)			p-value
		Lys/Lys n (%)	Lys/Gln n (%)	Gln/Gln n (%)	
Group	Control group	3 (8.8)	27 (79.4)	4 (11.8)	< 0.001 $p (Lys/Lys \text{ vs } Lys/Gln) < 0.001$
	Main group	46 (41.4)	47 (42.3)	18 (16.3)	

Таблица 2. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена CHEK2 (Ile157Thr)

Показатель	Категории	CHEK2 (Ile157Thr)		p-value
		Ile / Ile	Ile / Thr	
Группа	Группа контроля	68 (98,6)	1 (1,4 %)	0,031*
	Основная группа	100 (90,1)	11 (9,9)	

Table 2. Analysis of frequency of CHEK2 gene variants

Parameter	Categories	CHEK2 (Ile157Thr)		p
		Ile/Ile	Ile/Thr	
Group	Control group	68 (98.6)	1 (1.4 %)	0.031*
	Main group	100 (90.1)	11 (9.9)	

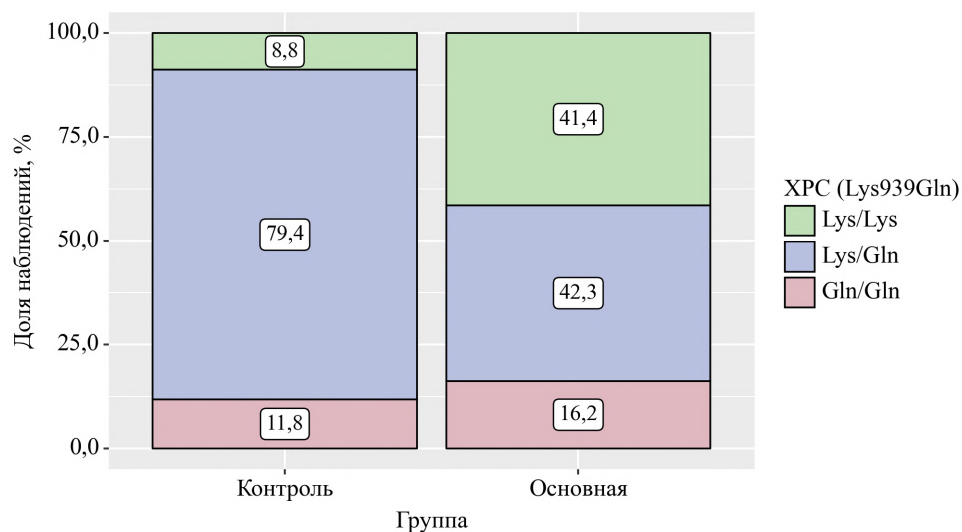


Рис. 1. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена XPC (Lys939Gln)

Fig. 1. Frequency analysis of XPC (Lys939Gln) gene variants

Таблица 3. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов генов, статистически не влияющих на риск развития рака желудка

Показатель	Категории	Группа		p
		группа контроля	основная группа	
MTHFR (Ala222Val)	Ala / Ala	31 (44,9)	52 (46,8)	0,479
	Ala / Val	27 (39,1)	48 (43,2)	
	Val / Val	11 (15,9)	11 (9,9)	
MMP1 (C.-1607 1G>2G)	1G / 2G	21 (30,4)	24 (21,6)	0,054
	1G / 1G	27 (39,1)	64 (57,7)	
	2G / 2G	21 (30,4)	23 (20,7)	
TNF (G308A)	G / G	61 (88,4)	94 (84,7)	0,624
	G / A	8 (11,6)	16 (14,4)	
	A / A	0 (0,0)	1 (0,9)	
APE1 (Asp148Glu)	Asp / Asp	10 (29,4)	34 (30,6)	0,382
	Asp / Gln	21 (61,8)	57 (51,4)	
	Gln / Gln	3 (8,8)	20 (18,0)	

Table 3. Analysis of frequency of gene variants that do not statistically affect the risk of gastric cancer development

Parameter	Categories	Group		p
		Control group	Main group	
MTHFR (Ala222Val)	Ala/Ala	31 (44.9)	52 (46.8)	0.479
	Ala/Val	27 (39.1)	48 (43.2)	
	Val/Val	11 (15.9)	11 (9.9)	
MMP1 (C.-1607 1G>2G)	1G/2G	21 (30.4)	24 (21.6)	0.054
	1G/1G	27 (39.1)	64 (57.7)	
	2G/2G	21 (30.4)	23 (20.7)	
TNF (G308A)	G/G	61 (88.4)	94 (84.7)	0.624
	G/A	8 (11.6)	16 (14.4)	
	A/A	0 (0.0)	1 (0.9)	
APE1 (Asp148Glu)	Asp/Asp	10 (29.4)	34 (30.6)	0.382
	Asp/Gln	21 (61.8)	57 (51.4)	
	Gln/Gln	3 (8.8)	20 (18.0)	

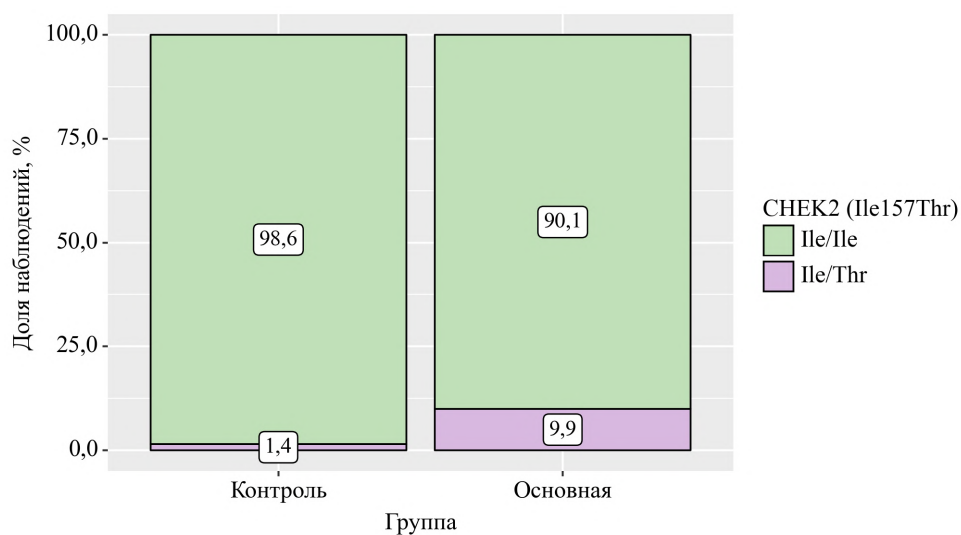


Рис. 2. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена CHEK2 (Ile157Thr)
Fig. 2. Frequency analysis of CHEK2 (Ile157Thr) gene variants

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает значимую роль полиморфизмов генов в развитии рака желудка. Установлено, что носительство определенных вариантов *XPC* (Lys939Gln) и *CHEK2* (Ile157Thr) ассоциировано с повышенным или пониженным риском развития данного заболевания. В частности, генотип Lys/Lys гена *XPC* увеличивает риск развития рака желудка в 7,3 раза, что связано с нарушением способности белка XPC устранять повреждения ДНК [9, 10].

Статистически достоверные различия в частоте встречаемости вариантов гена *CHEK2* (Ile157Thr) также указывают на его потенциальную роль в патогенезе рака желудка, хотя количественная оценка эффекта требует дальнейшего изучения [11].

В то же время полиморфизмы *MTHFR* *MMP1*, *TNF*, *APE1* не продемонстрировали значимого влияния на риск развития заболевания.

Заключение

Генетические полиморфизмы играют ключевую роль в развитии рака желудка, особенно варианты генов *XPC* (Lys939Gln) и *CHEK2* (Ile157Thr), которые достоверно влияют на риск заболевания.

Наибольший риск связан с вариантом Lys/Lys гена *XPC*, увеличивающим вероятность рака желудка в 7,3 раза из-за нарушения репарации ДНК.

Роль *CHEK2* (Ile157Thr) требует дальнейшего изучения, однако его ассоциация с заболеванием подтверждается статистически.

Полиморфизмы генов *MTHFR*, *MMP1*, *TNF*, *APE1* не показали значимого влияния, что сужает круг наиболее релевантных маркеров.

Полученные результаты подчеркивают важность генетических факторов в развитии рака желудка и открывают перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины. Выявление генетических маркеров риска может способствовать ранней диагностике и разработке таргетной терапии, направленной на коррекцию нарушений, вызванных специфическими полиморфизмами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа была проведена на средства внутривузовского гранта поддержки научно-исследовательских работ молодых ученых ФГБОУ ВО РязГМУ им. ак. И.П. Павлова.

Funding

This work was supported by the university grant for young scientists from Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ГБУ РО ОКОД (протокол № 13 от 15.12.22).

Compliance with the rules of bioethics

The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Regional Clinical Oncology Dispensary (Protocol No. 13, dated 15 December 2022).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology. 2022; 252 (In Rus)].
- Куликов Е.П., Судаков А.И., Григорьев А.В., et al. Влияние эпидемии COVID-19 на заболеваемость и смертность онкологических больных в Рязанской области. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2024; 32(2): 203-212.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj456450>. [Kulikov E.P., Sudakov A.I., Grigoriev A.V., et al. The impact of the COVID-19 epidemic on the morbidity and mortality of cancer patients in the Ryazan region. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024; 32(2): 203-212.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj456450> (In Rus)].
- Есауленко И.Э., Петрова Т.Н., Толбин А.А., Саурина О.С. Оптимизация системы раннего выявления онкологических заболеваний в медицинских организациях амбулаторно-поликлинического звена. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2023; 31(4): 635-642.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj609568>. [Esaulenko I.E., Petrova T.N., Tolbin A.A., Saurina O.S. Optimization of the early detection system for oncological diseases in outpatient medical organizations. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023; 31(4): 635-642.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj609568> (In Rus)].
- Юсупова Л.Ф., Нургалиева А.Х., Хусаинова Р.И., et al. Роль генетических факторов в развитии рака желудка. *Медицинская генетика*. 2018; 17(4): 3-15.-URL: https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/427?locale=ru_RU. [Yusupova L.F., Nurgalieva A.K., Khusainova R.I., et al. The role of genetic factors in gastric cancer development. *Medical Genetics*. 2018; 17(4): 3-15.-URL: https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/427?locale=ru_RU (In Rus)].

5. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Никифоров А.А., et al. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 340-348.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348>. [Kulikov E.P., Mertsalov S.A., Nikiforov A.A., Grigorenko V.A., Pikushin I.S. XPD gene polymorphism in colorectal cancer. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 340-348.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348> (In Rus)].
 6. Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Мозговой С.И., et al. ARID1A как маркер предраковых изменений слизистой оболочки желудка. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2025; 13(1): 5-14.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14>. [Rubtsov V.A., Parygina M.N., Mozgovoy S.I., et al. ARID1A as a marker of precancerous changes in gastric mucosa. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2025; 13(1): 5-14.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14> (In Rus)].
 7. Tian J., Liu G., Zuo C., et al. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies. *Cancer Biol Med*. 2019; 16(2): 361-389.-DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0290>.
 8. Chen Y., Pan Y., Cheng Y., et al. The role of m6A RNA methylation in cancer: A novel target for therapeutic intervention. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 690665.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108613>.
 9. Gao L., Nieters A., Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(12): 1658-1667.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.99>.
 10. Jiang X., Zhou L.T., Zhang S.C., Chen K. XPC polymorphism increases risk of digestive system cancers: Current evidence from a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2012; 24(3): 181-189.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11670-012-0181-0>.
 11. Teodorczyk U., Cybulski C., Wokołorczyk D., et al. The risk of gastric cancer in carriers of CHEK2 mutations. *Fam Cancer*. 2013; 12(3): 473-478.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-012-9599-2>.
- Поступила в редакцию / Received / 15.06.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Петрович Куликов / Evgeny P. Kulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4926-6646>, eLibrary SPIN: 8925-0210.

Сергей Александрович Мерцалов / Sergey A. Mertsalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8804-3034>, eLibrary SPIN: 3925-4546.

Владимир Андреевич Григоренко / Vladimir A. Grigorenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4664-5723>, eLibrary SPIN: 7174-5611.

Илья Сергеевич Пикушин / Ilya S. Pikushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2628-0288>, eLibrary SPIN: 9790-3052.

Александр Алексеевич Никифоров / Alexander A. Nikiforov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-4528>, eLibrary SPIN: 8366-5282.





© Н.Д. Бакиров¹, Ж.Т. Исакова², Б.Б. Тайлаков³, В.Н. Кипень⁴,
 А.К. Тойгонбеков¹, Э.Э. Омурбаев¹, Р.А. Рамалданов¹, К.А. Айтбаев⁵

Ассоциации полиморфизмов генов репарации ДНК *ERCC1* (*rs11615* и *rs3212986*) и *ERCC2* (*rs13181*) с риском развития рака желудка в Кыргызской популяции

¹Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Кыргызский национальный университет имени Жусупа Баласагына, г. Бишкек, Кыргызская Республика

³Международный научно-образовательный центр инновационной медицины, г. Астана, Республика Казахстан

⁴Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

⁵НИИ молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика

© Nurbek D. Bakirov¹, Jainagul T. Isakova², Baltabay B. Tailakov³, Viachaslau N. Kipen⁴,
 Aivar K. Toigonbekov¹, Ernis E. Omurbaev¹, Romaldan A. Ramaldanov¹, Kubanych A. Aitbaev⁵

Associations of *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) and *ERCC2* (*rs13181*) DNA Repair Gene Polymorphisms with Gastric Cancer Risk in a Kyrgyz Population

¹National Center for Oncology and Hematology, Bishkek, the Kyrgyz Republic

²Kyrgyz National University named after Jusup Balasagyn, Bishkek, the Kyrgyz Republic

³International Scientific and Educational Center for Innovative Medicine, Astana, the Kyrgyz Republic

⁴Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

⁵Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, the Kyrgyz Republic

Введение. Развитие рака желудка (РЖ) как многофакторного заболевания связано с совокупным влиянием ряда генов, включая гены репарации ДНК *ERCC1* и *ERCC2*. В ряде опубликованных исследований установлена значимая роль полиморфизмов этих генов в развитии различных онкологических заболеваний, включая РЖ. Учитывая это, для настоящего исследования были выбраны наиболее изученные и клинически значимые полиморфизмы генов *ERCC1* и *ERCC2*. Изменения в этих генах могут служить биомаркерами для ранней диагностики РЖ.

Цель. Изучение связи между однонуклеотидными полиморфизмами в генах, участвующих в эксцизионной репарации ДНК, *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) и *ERCC2* (*rs13181*), и восприимчивостью к раку желудка в выборках кыргызской популяции.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 124 пациента с раком желудка. Контрольную группу составили 138 здоровых людей. ДНК выделяли из лейкоцитов крови, оценивали её концентрацию и чистоту с помощью спектрофотометра. Генотипирование проводилось методом конкурентной аллель-специфической ПЦР. Для проверки специфичности использовался метод плавления ампликонов. На основе анализа 30 образцов были определены контрольные генотипы, которые использовались в дальнейшем для высокоразрешающего плавления. В анализ включались результаты, где совпадение образца с референсным генотипом превышало 95 %.

Результаты. Выявлено значительное увеличение частоты гомозиготного генотипа *rs3212986CC* и аллеля *rs3212986C* у пациентов с опухолями желудка, по сравнению с контрольной группой. Эти генотипы связаны с повышенным риском развития рака. В то же время генотип *CA* и аллель *A* могут снижать вероятность заболевания, выполняя «протективную» роль, особенно у мужчин.

Introduction. Gastric cancer (GC) development as a multifactorial disease is associated with the cumulative influence of multiple genes, including DNA repair genes *ERCC1* and *ERCC2*. Several published studies have established a significant role of polymorphisms in these genes in the development of various oncological diseases, including GC. Given this, the most studied and clinically significant polymorphisms of *ERCC1* and *ERCC2* genes were selected for the present study. Alterations in these genes may serve as biomarkers for early diagnosis of GC.

Aim. To investigate the association between single nucleotide polymorphisms in DNA excision repair genes *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) and *ERCC2* (*rs13181*) and susceptibility to GC in Kyrgyz population.

Materials and Methods. The study included 124 GC patients. The control group consisted of 138 healthy individuals. DNA was extracted from blood leukocytes, and its concentration and purity were assessed using spectrophotometry. Genotyping was performed using competitive allele-specific PCR. Amplicon melting curve analysis was used to verify specificity. Based on the analysis of 30 samples, control genotypes were determined and used for high-resolution melting analysis. Only results with sample-reference genotype concordance exceeding 95% were included in the analysis.

Results. A significant increase in the frequency of the homozygous *rs3212986 CC* genotype and the *rs3212986 C* allele was found in GC patients compared to the control group. These genotypes are associated with an increased risk of cancer. Conversely, the *CA* genotype and *A* allele may reduce the likelihood of disease, serving a protective role, particularly in men.

Выводы. Установлена значимая связь между минорным гомозиготным генотипом *rs3212986 CC* и мажорным аллелем *C* гена *ERCC1* с повышенным риском рака желудка. Также выявлен протективный эффект гетерозиготного генотипа *CA* и аллеля *A*, ассоциирующийся с пониженной вероятностью заболевания.

Ключевые слова: рак желудка; *ERCC1*; *ERCC2*; полиморфизм генов

Для цитирования: Бакиров Н.Д., Исакова Ж.Т., Тайлаков Б.Б., Кипень В.Н., Тойгонбеков А.К., Омурбаев Э.Э., Рамалданов Р.А., Айтбаев К.А. Ассоциации полиморфизмов генов репарации ДНК *ERCC1* (*rs11615* и *rs3212986*) и *ERCC2* (*rs13181*) с риском развития рака желудка в Кыргызской популяции. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 77-86.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2425

✉ Контакты: Бакиров Нурбек Дуйшенбаевич, nurbek.bakirov.1977@mail.ru

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест. Ежегодно регистрируется около 700 новых случаев РЖ, при этом более 40 % пациентов обращаются за медицинской помощью на поздних, хирургически неизлечимых стадиях заболевания [1].

Необходимо указать, что РЖ остается на сегодняшний день одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей в мире. Несмотря на отмеченную в последние десятилетия тенденцию к снижению заболеваемости в индустриально развитых странах, что связано с улучшением стандартов ранней диагностики, ситуация в развивающихся странах, включая Кыргызстан, остается сложной [2]. В этих регионах заболевание чаще всего выявляется на поздних стадиях [3].

Характерной особенностью данной формы рака является её связь с хроническими воспалительными процессами в желудке, а также с особенностями питания населения. Продолжительное воздействие факторов внешней среды физической или химической природы приводит к мутациям в ДНК, которые способствуют развитию злокачественной опухоли. Этот процесс носит многоступенчатый и многостадийный характер, обусловленный сочетанным влиянием экзогенных и эндогенных факторов.

Нарушение структурной целостности генома может инициировать озлокачествление клеток, однако этому противодействуют гены, регулирующие системы клеточной репарации [4]. Многообразие механизмов репарации (включая фотореактивацию, апуринизацию, эксцизионную репарацию, нехомологичное соединение разорванных концов ДНК, гомологичную рекомбинацию, SOS-репарацию, пострепликативную репарацию ДНК и другие) обеспечивает поддержание целостности ДНК, предотвращая развитие геномной нестабильности на разных этапах клеточного цикла [5]. Одной из ключевых

Conclusion. A significant association was established between the minor homozygous *rs3212986 CC* genotype and the major *C* allele of the *ERCC1* gene with increased gastric cancer risk. A protective effect was also identified for the heterozygous *CA* genotype and *A* allele, which is associated with decreased disease susceptibility.

Keywords: gastric cancer; *ERCC1*; *ERCC2*; gene polymorphism

For Citation: Nurbek D. Bakirov, Jainagul T. Isakova, Baltabay B. Tailakov, Viachaslau N. Kipen, Aivar K. Toigonbekov, Ernis E. Omurbaev, Romaldan A. Ramaldanov, Kubanych A. Aitbaev. Associations of *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) and *ERCC2* (*rs13181*) DNA repair gene polymorphisms with gastric cancer risk in a Kyrgyz population. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 77-86.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2425

систем восстановления ДНК является эксцизионная репарация нуклеотидов (NER, nucleotide excision repair), которая устраняет объемные повреждения одноцепочечной ДНК. Этот процесс включает удаление УФ-индуцированных пиримидиновых димеров, окислительных и алкильных повреждений с последующим синтезом нового сегмента ДНК для замещения дефектного участка [6].

Полиморфизм генов, связанных с эксцизионной репарацией ДНК, активно исследуется в контексте риска канцерогенеза и других хронических заболеваний [7]. Среди ключевых генов, задействованных в этом процессе, выделяются *ERCC1* (*ERCC* excision repair 1, endonuclease non-catalytic subunit, NCBI Gene ID: 2067) и *ERCC2* (*ERCC* excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit, NCBI Gene ID: 2068). Нарушение их функций приводит к накоплению мутаций в ДНК, что повышает вероятность развития онкологических заболеваний. Важно отметить, что полиморфные изменения в этих генах могут использоваться в качестве перспективных биомаркеров в жидкостной биопсии для ранней диагностики и профилактики, например, рака желудка.

Многочисленные рандомизированные исследования выявили связь между полиморфизмами генов *ERCC1* [7] и *ERCC2* и риском развития злокачественных новообразований [8]. Однако для полноценной оценки риска возникновения патологических состояний и эффективности фармакологических вмешательств необходимо учитывать частоту встречаемости изучаемых аллелей в различных популяциях [9, 10]. На сегодняшний день накоплены значительные данные об этнических вариациях полиморфизмов генов *ERCC1* и *ERCC2* в популяциях по всему миру. В этом контексте изучение полиморфизмов этих генов в кыргызской популяции представляет важный научный интерес. Целью настоящего исследования является изучение связи между однонуклеотидными полиморфизмами в генах,

участвующих в эксцизионной репарации ДНК, *ERCC1 (rs11615, rs3212986)* и *ERCC2 (rs13181)*, и восприимчивостью к РЖ в выборках кыргызской популяции. Исследование направлено на выявление специфических генетических маркеров, которые могут способствовать ранней диагностике и оценке риска развития данного заболевания в изучаемой этнической группе.

Материалы и методы

В исследование включены 124 пациента кыргызской национальности, страдающие РЖ (группа «РЖ»), средний возраст которых составил $57,7 \pm 7,17$ лет. Среди них 85 мужчин и 39 женщин, проходивших лечение в Национальном центре онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Диагноз РЖ был подтверждён на основе комплексного обследования, включавшего рентгенологические, эндоскопические и морфологические методы. Для популяционного контроля сформирована группа из 138 условно здоровых лиц (группа «Контроль»), средний возраст которых составил $51,9 \pm 7,4$ лет; из них — 89 мужчин и 49 женщин. Контрольная группа была сопоставима с основной по ключевым демографическим и антропометрическим характеристикам. Биоматериал для исследования был получен в соответствии с международными этическими стандартами, утверждёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека». Все участники исследования предоставили информированное согласие.

ДНК для исследования полиморфизмов генов выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали с использованием спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США). Для проверки качества выделенной ДНК дополнительно проводили электрофорез в 1,0 % агарозном геле (1X ATE-буфер, 100 V, 60 мин). Для генотипирования применялась конкурентная аллель-специфическая ПЦР (KASP, Kompetitive Allele Specific PCR) с использованием реагентов KASP Assay mix (KASP by Design, KBD) и KASP Master mix, согласно рекомендациям производителя (LGC Biosearch Technologies). Подбор праймеров и дизайн протокола выполнялись компанией LGC Biosearch Technologies с использованием программного обеспечения Kraken™, прошедшего валидацию *in silico*. Концентрацию ДНК для всех образцов стандартизировали до 20 нг/мкл. Для подтверждения специфичности KASP применяли пост-ПЦР этап плавления ампликонов

с использованием интеркалирующего красителя EvaGreen (Jena Bioscience, Германия). Каждый набор праймеров генерировал специфичный ампликон, который отличался уникальной температурой плавления. На основе скрининга 30 образцов ДНК определили возможные генотипы для исследуемых полиморфизмов. В результате был сформирован перечень контрольных генотипов, использованных в качестве референсов при дальнейшем генотипировании методом высоко-разрешающего плавления (HRM, High Resolution Melting). Генотипирование методом HRM проводилось с использованием реагента Precision Melt Supermix для анализа HRM (Bio-Rad, США). Точность определения принадлежности образца к кластеру оценивали в процентах. В анализ включались только те результаты, где совпадение образца с референсным генотипом превышало 95 %.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS Statistics v.20.0 (IBM, США). Качественные данные представлены в виде абсолютного числа наблюдений для каждого признака и их процентного соотношения внутри группы. Для оценки различий между номинальными переменными применялся критерий χ^2 (хи-квадрат) с построением таблиц сопряжённости. Уровень статистической значимости (*p-value*) для множественных сравнений рассчитывался индивидуально для каждого случая с использованием инструментов моделирования, доступных в SPSS v.20.0. Для небольших выборок или при нарушении условий применения χ^2 -критерия использовали точный критерий Фишера, основанный на методе перестановок (пермутаций). Уровень *p* для точного критерия вычислялся с использованием формул комбинаторной теории вероятностей, что обеспечивало более точную оценку значимости в условиях ограниченного количества данных.

Результаты

Проведён сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах РЖ и Контроль (табл. 1). Согласно результатам, у больных РЖ наблюдается статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа *rs3212986*CC* и аллеля *rs3212986*C* гена *ERCC1*, по сравнению с контрольной группой. Частота генотипа *CC* и аллеля *C* в основной группе составила 56,5 % и 73,8 %, тогда как в контрольной группе эти показатели были значительно ниже — 39,1 % и 65,6 % соответственно.

Минорный генотип *CC* и аллель *C* полиморфизма *rs3212986* гена *ERCC1* ассоциированы с повышенным риском развития РЖ. Для генотипа *CC* OR составило 2,016 (95 % ДИ: 1,225–3,268), а для аллеля *C* — OR = 1,478 (95 % ДИ: 1,008–2,154; $p = 0,0106$).

При анализе отношения шансов (ОШ) выявлена статистически значимая разница в частоте встречаемости генотипа *rs3212986*CA* и аллеля

*rs3212986*A* гена *ERCC1* между группами. Значения ОШ для генотипа *CA* и аллеля *A* составили 0,4727 (95 % ДИ: 0,2875–0,7850) и 0,6767 (95 % ДИ: 0,4644–0,9918) соответственно ($p = 0,0462$).

На основании этих данных можно предположить, что генотип *CA* и аллель *A* полиморфизма *rs3212986 (ERCC1)* могут выполнять «протективную» роль, снижая вероятность развития РЖ в кыргызской популяции.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах РЖ и контроль в кыргызской популяции (оба пола)

Генотипы/аллели	«РЖ», n (%)	«Контроль», n (%)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
rs11615 (ERCC1)						
AA	15 (17,6)	11 (12,4)	1,033	0,5967	1,519	0,6678–3,372
GA	33 (38,8)	35 (39,3)			0,9791	0,5420–1,839
GG	37 (43,5)	43 (48,3)			0,8246	0,4479–1,505
A	63 (37,1)	57 (32,0)			1,250	0,8107–1,936
G	107 (62,9)	121 (68,0)			0,8001	0,5166–1,233
rs3212986 (ERCC1)						
AA	8 (9,4)	7 (7,9)	7,953	0,0188*	1,217	0,4103–3,229
CA	28 (32,9)	48 (53,9)			0,4241*	0,2302–0,7814
CC	49 (57,7)	34 (38,2)			2,202*	1,197–3,968
A	44 (25,9)	62 (34,8)			0,6534	0,4150–1,040
C	126 (74,1)	116 (65,2)			1,531	0,9619–2,409
rs13181 (ERCC2)						
GG	2 (2,4)	1 (1,1)	0,5750	0,7501	2,120	0,2420–31,04
TG	29 (34,1)	28 (31,5)			1,128	0,6010–2,126
TT	54 (63,5)	60 (67,4)			0,8419	0,4534–1,553
G	33 (19,4)	30 (16,9)			1,188	0,6879–2,075
T	137 (80,6)	148 (83,1)			0,8415	0,4820–1,454

Table 1. Distribution of genotypes and alleles of *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)*, and *rs13181 (ERCC2)* polymorphisms in gastric cancer patients and controls in the Kyrgyz population (both sexes)

Genotype/Allele	Gastric Cancer n (%)	Control n (%)	χ^2	p-value	OR	95% CI
rs11615 (ERCC1)						
AA	15 (17.6)	11 (12.4)	1.033	0.5967	1.519	0.6678–3.372
GA	33 (38.8)	35 (39.3)			0.9791	0.5420–1.839
GG	37 (43.5)	43 (48.3)			0.8246	0.4479–1.505
A	63 (37.1)	57 (32.0)			1.250	0.8107–1.936
G	107 (62.9)	121 (68.0)			0.8001	0.5166–1.233
rs3212986 (ERCC1)						
AA	8 (9.4)	7 (7.9)	7.953	0.0188*	1.217	0.4103–3.229
CA	28 (32.9)	48 (53.9)			0.4241*	0.2302–0.7814
CC	49 (57.7)	34 (38.2)			2.202*	1.197–3.968
A	44 (25.9)	62 (34.8)			0.6534	0.4150–1.040
C	126 (74.1)	116 (65.2)			1.531	0.9619–2.409
rs13181 (ERCC2)						
GG	2 (2.4)	1 (1.1)	0.5750	0.7501	2.120	0.2420–31.04
TG	29 (34.1)	28 (31.5)			1.128	0.6010–2.126
TT	54 (63.5)	60 (67.4)			0.8419	0.4534–1.553
G	33 (19.4)	30 (16.9)			1.188	0.6879–2.075
T	137 (80.6)	148 (83.1)			0.8415	0.4820–1.454

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах мужчин, больных РЖ, и здоровых лиц кыргызской национальности

Генотипы/аллели	«РЖ», n (%)	«Контроль», n (%)	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
rs11615 (ERCC1)						
AA	18 (14,5)	12 (8,6)	2,205	0,3321	1,783	0,83–3,89
GA	49 (39,5)	57 (41,3)			0,93	0,57–1,54
GG	57 (46,0)	69 (50)			0,85	0,5184–1,389
A	85 (34,3)	81 (29,3)			1,255	0,8659–1,824
G	163 (65,7)	195 (70,7)			0,7966	0,5482–1,155
rs3212986 (ERCC1)						
AA	11 (8,9)	11 (8,0)	9,101	0,0106*	1,124	0,4887–2,583
CA	43 (34,7)	73 (52,9)			0,4727**	0,2875–0,7850
CC	70 (56,5)	54 (39,1)			2,016**	1,225–3,268
A	65 (26,2)	95 (34,4)			0,6767*	0,4644–0,9918
C	183 (73,8)	181 (65,6)			1,478*	1,008–2,154
rs13181 (ERCC2)						
GG	3 (2,4)	4 (2,9)	0,0986	0,9519	0,8306	0,2061–3,148
TG	43 (34,7)	46 (33,3)			1,062	0,6340–1,773
TT	78 (62,9)	88 (63,8)			0,9634	0,5873–1,585
G	49 (19,8)	54 (19,6)			1,012	0,6499–1,567
T	199 (80,2)	222 (80,4)			0,9879	0,6383–1,539

Table 2. Distribution of *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)*, and *rs13181 (ERCC2)* genotypes and alleles among men with gastric cancer and healthy controls in the Kyrgyz population

Genotype/Allele	Gastric Cancer n (%)	Control n (%)	χ^2	p-value	OR	95% CI
rs11615 (ERCC1)						
AA	18 (14.5)	12 (8.6)	2.205	0.3321	1.783	0.83-3.89
GA	49 (39.5)	57 (41.3)			0.93	0.57-1.54
GG	57 (46.0)	69 (50)			0.85	0.5184-1.389
A	85 (34.3)	81 (29.3)			1.255	0.8659-1.824
G	163 (65.7)	195 (70.7)			0.7966	0.5482-1.155
rs3212986 (ERCC1)						
AA	11 (8.9)	11 (8.0)	9.101	0.0106*	1.124	0.4887-2.583
CA	43 (34.7)	73 (52.9)			0.4727**	0.2875-0.7850
CC	70 (56.5)	54 (39.1)			2.016**	1.225-3.268
A	65 (26.2)	95 (34.4)			0.6767*	0.4644-0.9918
C	183 (73.8)	181 (65.6)			1.478*	1.008-2.154
rs13181 (ERCC2)						
GG	3 (2.4)	4 (2.9)	0.0986	0.9519	0.8306	0.2061-3.148
TG	43 (34.7)	46 (33.3)			1.062	0.6340-1.773
TT	78 (62.9)	88 (63.8)			0.9634	0.5873-1.585
G	49 (19.8)	54 (19.6)			1.012	0.6499-1.567
T	199 (80.2)	222 (80.4)			0.9879	0.6383-1.539

Распределение частот генотипов между мужчинами и женщинами не выявило значимых различий как в группе больных РЖ, так и в группе Контроль (табл. 2, 3). Однако статистически значимое различие обнаружено между группами больных и здоровых мужчин (табл. 2). У мужчин с РЖ наблюдается увеличение частоты гомозиготного генотипа *rs3212986*CC* гена *ERCC1*, по

сравнению с контрольной группой. Частота генотипа *CC* в основной группе составила 57,7 %, что существенно выше аналогичного показателя у здоровых мужчин (38,2 %). Соответственно, наличие гомозиготного генотипа *CC* по полиморфизму *rs3212986 (ERCC1)* было ассоциировано с повышением вероятности развития РЖ у мужчин в 2,202 раза (95 % ДИ: 1,197–3,968; $p = 0,015$).

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах женщин, больных РЖ, и здоровых лиц кыргызской национальности

Генотипы / аллели	«РЖ», n (%)	«Контроль», n (%)	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
rs11615 (ERCC1)						
AA	3 (7,7)	1 (2,0)	1,614	0,4461	4,00	0,57–52,87
GA	16 (41,0)	22 (44,9)			0,85	0,36–1,98
GG	20 (51,3)	26 (53,1)			0,93	0,40–2,15
A	22 (28,2)	24 (24,5)			1,21	0,62–2,33
G	56 (71,8)	74 (75,5)			0,83	0,43–1,61
rs3212986 (ERCC1)						
AA	3 (7,7)	4 (8,2)	1,551	0,4605	0,94	0,23–3,68
CA	15 (38,5)	25 (51,0)			0,60	0,25–1,39
CC	21 (53,8)	20 (40,8)			1,69	0,74–4,04
A	21 (26,9)	33 (33,7)			0,73	0,38–1,39
C	57 (73,1)	65 (66,3)			0,38	0,72–2,60
rs13181 (ERCC2)						
GG	1 (2,6)	3 (6,1)	0,6801	0,7117	0,40	0,03–2,83
TG	14 (35,9)	18 (36,7)			0,96	0,42–2,36
TT	24 (61,5)	28 (57,1)			1,20	0,51–2,93
G	16 (20,5)	24 (24,5)			0,80	0,39–1,63
T	62 (79,5)	74 (75,5)			1,26	0,61–2,56

Table 3. Distribution of *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)*, and *rs13181 (ERCC2)* genotypes and alleles among women with gastric cancer and healthy controls in the Kyrgyz population

Genotype/Alelle	Gastric Cancer n (%)	Control n (%)	χ^2	p-value	OR	95% CI
rs11615 (ERCC1)						
AA	3 (7.7)	1 (2.0)	1.614	0.4461	4.00	0.57-52.87
GA	16 (41.0)	22 (44.9)			0.85	0.36-1.98
GG	20 (51.3)	26 (53.1)			0.93	0.40-2.15
A	22 (28.2)	24 (24.5)			1.21	0.62-2.33
G	56 (71.8)	74 (75.5)			0.83	0.43-1.61
rs3212986 (ERCC1)						
AA	3 (7.7)	4 (8.2)	1.551	0.4605	0.94	0.23-3.68
CA	15 (38.5)	25 (51.0)			0.60	0.25-1.39
CC	21 (53.8)	20 (40.8)			1.69	0.74-4.04
A	21 (26.9)	33 (33.7)			0.73	0.38-1.39
C	57 (73.1)	65 (66.3)			0.38	0.72-2.60
rs13181 (ERCC2)						
GG	1 (2.6)	3 (6.1)	0.6801	0.7117	0.40	0.03-2.83
TG	14 (35.9)	18 (36.7)			0.96	0.42-2.36
TT	24 (61.5)	28 (57.1)			1.20	0.51-2.93
G	16 (20.5)	24 (24.5)			0.80	0.39-1.63
T	62 (79.5)	74 (75.5)			1.26	0.61-2.56

При анализе отношения шансов (ОШ) также выявлено статистически значимое различие в частоте встречаемости генотипа *rs3212986*CA* между основной и контрольной группами мужчин. Значение ОШ составило 0,4241 (95 % ДИ: 0,2302–0,7814).

Эти данные позволяют предположить, что наличие генотипа *CA* по полиморфизму *rs3212986 (ERCC1)* является «протективным» фактором и ассоциировано с низкой вероятностью развития РЖ у мужчин кыргызской национальности.

Обсуждение

В данном исследовании, проведённом в НЦОГ Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по типу «случай-контроль», изучалась связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов и риском развития РЖ в кыргызской популяции. Полученные результаты выявили повышенный риск развития РЖ, ассоциированный с генотипом *rs3212986CC* и аллельным вариантом *ERCC1 rs3212986C*. Напротив, наличие генотипа *CA* и аллеля *A* указанного полиморфного варианта гена *ERCC1* ассоциировалось со снижением риска заболевания. При анализе полиморфизмов *rs11615 ERCC1* и *rs13181 ERCC2* достоверной связи с риском развития РЖ выявлено не было.

Ген *ERCC1*, локализованный на хромосоме 19 в локусе 19q13.32, включает 13 экзонов и кодирует белок, состоящий из 297 аминокислот. Белок *ERCC1* взаимодействует с белками *XPA*, *XPF* и *RPA*, участвуя в катализе 5'-расщепления повреждённых участков ДНК, что играет ключевую роль в процессе нуклеотидной эксцизионной репарации [11].

Ген *ERCC2*, локализованный на хромосоме 7 в локусе 7q36.1, включает 10 экзонов и кодирует белок, состоящий из 280 аминокислот. Белок *ERCC2* представляет собой высококонсервативный фермент, выполняющий функции АТФ-зависимой хеликазы. Он участвует в индукции апоптоза, регуляции базальной транскрипции и раскручивании ДНК в области повреждения — ключевого этапа для инициации процесса нуклеотидной эксцизионной репарации (NER) [12].

В настоящее время существует множество исследований, посвящённых роли белков *ERCC1* и *ERCC2* в биомолекулярных взаимодействиях организма. Их результаты свидетельствуют о том, что определённые полиморфные варианты этих генов могут влиять на риск развития РЖ. Наши данные подтверждают выводы многих аналогичных исследований. Например, Jing He и соавт. сообщили, что аллель *A* полиморфного варианта *ERCC1 rs3212986* ассоциирован со снижением риска развития РЖ [13]. В другом исследовании

было показано, что перекрёстно-комплементарная гомозиготность гена *ERCC1 rs3212986 GG* и аллель *rs11615 T* связаны с повышенным риском развития немелкоклеточного рака лёгких (НМРЛ) в польской популяции [14]. Аналогичные результаты были продемонстрированы для генотипа *ERCC1 rs3212986 AA*, который ассоциировался с повышенным риском глиомы, по сравнению с генотипом *CC* [15] и более тяжёлыми формами НМРЛ у иранских пациентов, получавших химиотерапию на основе препаратов платины [16].

Однако при стратификации по этнической принадлежности значимая связь наблюдалась преимущественно в азиатской популяции. Этот факт позволяет предположить, что вклад полиморфизма *ERCC1 rs3212986* в развитие РЖ может варьировать в зависимости от этнической группы, что подчеркивает важность учета популяционных различий при исследовании генетических факторов риска.

Так, в исследовании, проведённом в Буркина-Фасо, связь между полиморфизмом *ERCC1 rs3212986* и риском развития рака молочной железы не была выявлена [17]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе, где не обнаружено значимой ассоциации между полиморфизмом *ERCC1 rs3212986* и риском рака лёгкого [18], а также в исследовании тайваньской популяции, где данный полиморфизм не был связан с риском развития колоректального рака [19].

Недавний систематический обзор не выявил значимой связи между полиморфизмом *ERCC1 rs11615* и клиническими исходами, что соответствует нашим данным [20]. Однако отдельные исследования демонстрируют противоположные результаты. Например, He и соавт. сообщили, что полиморфизм *ERCC1 rs11615 G>A* ассоциирован с повышенным риском развития РЖ [21]. Аналогичные данные были получены в отношении риска развития рака лёгких, где полиморфизм *ERCC1 rs11615 G>A* также был связан с увеличением вероятности заболевания [22]. Эти противоречия подчёркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение влияния этого полиморфизма с учётом этнических, популяционных и клинических факторов.

Значительный интерес проявляют исследователи и к изучению роли полиморфизма *ERCC2 rs13181* в развитии опухолевого процесса. Например, H. Xue и соавт. установили, что этот SNP ассоциирован с риском развития РЖ в азиатских популяциях. Полиморфизм *rs13181 T>G* демонстрировал связь аллеля *G* с пониженным ответом на лечение и неблагоприятными показателями выживаемости среди европеоидов. Это

делает данный SNP полезным прогностическим маркером при терапии оксалиплатином у пациентов с РЖ и колоректальным раком [23].

Подобные результаты были получены и в другом исследовании, где генотип *GG* и аллель *G* полиморфизма *ERCC2 rs13181* ассоциировались с повышенным риском развития РЖ, по сравнению с генотипом *TT* (OR = 2,25, 95 % CI = 1,18–4,36) и аллелем *T* (OR = 1,46, 95 % CI = 1,10–1,93) [24].

Однако наши данные не подтвердили связь полиморфизма *ERCC2 rs13181* с риском развития РЖ. Аналогичные результаты сообщаются и в других исследованиях, где не обнаружено значимой ассоциации данного SNP с риском опухолевых заболеваний [25].

Ограничения нашего исследования

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, относительно небольшой размер выборки пациентов с РЖ снизил статистическую мощность при анализе подгрупп, что ограничивает обобщаемость полученных результатов. Для подтверждения наших выводов необходимы дальнейшие исследования с более крупной выборкой. Во-вторых, мы сосредоточились исключительно на изучении генетических факторов предрасположенности к развитию РЖ. При этом такие важные прогностические параметры, как общая выживаемость и выживаемость без прогрессии, не были учтены, что подчёркивает необходимость их анализа в будущих исследованиях.

Заключение

В ходе нашего исследования выявлена статистически значимая ассоциация между наличием минорного гомозиготного генотипа *rs3212986 CC* и мажорного аллеля *rs3212986 C* гена *ERCC1* с повышенным риском развития РЖ среди лиц кыргызской национальности. Также был продемонстрирован значительный протективный эффект полиморфного варианта *rs3212986* гена *ERCC1*: наличие гетерозиготного генотипа *CA* и аллеля *A* ассоциировалось с пониженной вероятностью развития данного заболевания. Эти же ассоциации, как в отношении риска, так и протективного эффекта, были выявлены у мужчин, что может указывать на высокую частоту РЖ в этой группе.

Таким образом, современные молекулярно-генетические методы, использованные нами в данной работе, могут иметь большую практическую ценность, поскольку обладают значительным потенциалом, позволяя на самых ранних этапах жизни выявлять и формировать группы людей с

повышенным риском развития РЖ. Это открывает новые возможности для персонализированного подхода в профилактике и ранней диагностике заболевания. Организация диспансерного наблюдения за пациентами из группы риска, а также внедрение целенаправленных профилактических мер, таких как регулярное обследование, коррекция образа жизни и ранняя диагностика, могут существенно снизить вероятность возникновения новообразований, замедлить их прогрессирование и предотвратить развитие запущенных форм заболевания.

Предполагается, что полученные результаты будут востребованы в практике здравоохранения. Внедрение использованных нами методов выявления предрасположенности к РЖ в сочетании с традиционными клинико-лабораторными подходами, а также применение высокоэффективных ДНК- и РНК-терапевтических технологий в лечении пациентов, позволит существенно сократить заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний. Это, в свою очередь, может значительно снизить распространение РЖ, который на данный момент в республике приобрел угрожающий характер.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding

The article was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Результаты наших исследований проведены с соблюдением норм биомедицинской этики и стандартов Хельсинкской декларации 1975 г. Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. Локальный этический комитет Национального центра онкологии и гематологии при МЗ КР, дата одобрения: 22.01.2022, протокол № 1.

Compliance with patient rights and bioethical principles

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (1975, revised 2013). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the National Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health, Kyrgyz Republic (Protocol No. 1, dated 22 January 2022).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тойгонбеков А.К., Макимбетов Э.К., Борбашев Т.Т., et al. Заболеваемость раком желудка в Кыргызской Республике. *Научное обозрение, медицинские науки*. 2020; 4: 76-80.-URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1133>. [Toygonbekov A.K., Makimbetov E.K., Borbashev T.T., et al. Incidence of stomach cancer in the Kyrgyz Republic. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2020; 4: 76-80.-URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1133> (In Rus)].

2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 5-11.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>. [Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 5-11.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11> (In Rus)].
3. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Талайбекова Э.Т., et al. Межгенные взаимодействия и вклад генов TP53, ERCC1, TNFα, HMMR, MDM2 и PALB2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (3): 357-367.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-357-367>. [Isakova Zh.T., Kipen V.N., Talaibekova E.T., et al. Interaction between polymorphic variants in TP53, XRCC1, TNFα, HMMR, MDM2, PALB2 genes and their contribution to the formation of a predisposition to breast cancer in women of the Kyrgyz population. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65 (3): 357-367.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-357-367> (In Rus)].
4. Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., et al. Полиморфизм гена CASP8 при раке желудка: популяционное и клиническое исследование «случай-контроль». *Дневник казанской медицинской школы*. 2018; 1(XIX): 20-25. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., et al. CASP8 gene polymorphism in gastric cancer: a population and clinical case-control study. *Diary of the Kazan Medical School*. 2018; 1(XIX): 20-25. (In Rus)].
5. Jiang C., Guo Y., Li Y., et al. The association between the ERCC1/2 polymorphisms and radiotherapy efficacy in 87 patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2021; 13(5): 3126-3136.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-21-755>.
6. Shokrzadeh M., Mohammadpour A., Tabari Y., et al. Investigating the distribution of ERCC2 (rs13181) gene polymorphism in gastric cancer patients in mazandaran: A case-control study. *J Genet Resour*. 2017; 3(1): 54-60.-DOI: <https://doi.org/10.22080/jgr.2018.13345.1078.8>.
7. Кипень В.Н., Исакова Ж.Т., Мельнов С.Б., et al. Вклад полиморфных вариантов генов TP53 и ERCC1 в формирование предрасположенности к раку молочной железы среди женщин кыргызской и белорусской национальности — сравнительный анализ с использованием MDR-метода. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(1): 95-101.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1>. [Kipen V.N., Isakova Zh.T., Melnov S.B., et al. The contribution of polymorphic variants of the TP53 and ERCC1 genes to the formation of predisposition to breast cancer among women of Kyrgyz and Belarusian nationality — a comparative analysis using the MDR method. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(1): 95-101.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1> (In Rus)].
8. Boldrin E., Malacrida S., Rumiato E., et al. Association between ERCC1 rs3212986 and ERCC2/XPD rs1799793 and OS in patients with advanced esophageal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00085>.
9. Семетей кызы А., Макимбетов Э.К., Исакова Ж.Т., et al. Ассоциация генов ERCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(4): 45-48.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49>. [A. Semetei kyzy, Makimbetov E.K., Isakova J.T., et al. Association of XRCC1, HMMR genes with breast cancer in the Kyrgyz ethnic group. *Malignant Tumours*. 2018; 8(4): 45-48.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49> (In Rus)].
10. Smolarz B., Romanowicz H. Association between single nucleotide polymorphism of DNA repair genes and endometrial cancer: a case-control study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(3): 1732-1738.
11. Ischenko A.A., Tarasov Y.I., Schäfer L. Structural dynamics of free molecules and condensed matter. Part II. Transient structures in chemical reactions. *Fine Chemical Technologies*. 2017; 12(4): 5-35.-DOI: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-5-35>.
12. Jiang C., Guo Y., Li Y., et al. The association between the ERCC1/2 polymorphisms and radiotherapy efficacy in 87 patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2021; 13(5): 3126-3136.-DOI: <http://doi.org/10.21037/jtd-2022-02>.
13. He J., Zhuo Z.J., Zhang A., et al. Genetic variants in the nucleotide excision repair pathway genes and gastric cancer susceptibility in a southern Chinese population. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 765-774.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S160080>.
14. Chaszczewska-Markowska M., Kosacka M., Chryplewicz A., et al. ECCR1 and NFKB2 Polymorphisms as potential biomarkers of non-small cell lung cancer in a polish population. *Anticancer Res*. 2019; 39(6): 3269-3272.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13469>.
15. Zhang Q., Lv L.Y., Li B.J., et al. Investigation of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms and response to chemotherapy and overall survival in osteosarcoma. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3): 11235-41.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400354/>.
16. Khalouei A., Masoumi-Ardakani Y., Jafarzaheh A., et al. Association of ERCC1 gene polymorphisms (rs3212986 and rs11615) with the risk of lung cancer in a population from southeast Iran. *J Res Health Sci*. 2024; 24(4): e00631.-DOI: <https://doi.org/10.34172/jrhs.2024.166>.
17. Adico MDW., Zouré A.A., Sombié H.K., et al. Involvement of ERCC1 (rs3212986) and ERCC2 (rs1799793, rs13181) polymorphisms of DNA repair genes in breast cancer occurrence in Burkina Faso. *Mol Genet Genomic Med*. 2023; 11(4): e2134.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.2134>.
18. Zhu J., Hua R.X., Jiang J., et al. Association studies of ERCC1 polymorphisms with lung cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(5): e97616.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097616>.
19. Yueh T.C., Chou A.K., Gong C.L., et al. The contribution of excision repair cross-complementing group 1 genotypes to colorectal cancer susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res*. 2017; 37(5): 2307-2313.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11568>.
20. Wang Z., Chen J.Q., Liu J.L., et al. Polymorphisms in ERCC1, GSTs, TS and MTHFR predict clinical outcomes of gastric cancer patients treated with platinum/5-Fu-based chemotherapy: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 137.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-137>.
21. He B.S., Xu T., Pan Y.Q., et al. Nucleotide excision repair pathway gene polymorphisms are linked to breast cancer risk in a Chinese population. *Oncotarget*. 2016; 7(51): 84872-84882.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12744>.
22. Deng Q., Sheng L., Su D., et al. Genetic polymorphisms in ATM, ERCC1, APE1 and iASPP genes and lung cancer risk in a population of southeast China. *Med Oncol*. 2011; 28(3): 667-72.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9507-2>.
23. Yin M., Yan J., Martinez-Balibrea E., et al. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxal-

- iplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(6): 1632-40.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2169>.
24. Lu X., Wang X., Liu L., et al. ERCC2 Lys751Gln genetic variation is associated with the susceptibility to gastric cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9(3): 3912-3918.-URL: <https://e-century.us/files/ijcep/9/3/ijcep0021734.pdf>.
25. Engin A.B., Karahalil B., Engin A., et al. DNA repair enzyme polymorphisms and oxidative stress in a Turkish population with gastric carcinoma. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(8): 5379-86.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0690-9>.

Поступила в редакцию / Received / 30.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

- Нурбек Дуйшенбаевич Бакиров / Nurbek D. Bakirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9240-8542>.
 Жайнагул Толоновна Исакова / Jainagul T. Isakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-6939>.
 Балтабай Бейшеевич Тайлаков / Baltabay B. Tailakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2270-4547>.
 Вячеслав Николаевич Кипень / Viachaslau N. Kipen / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>.
 Айвар Кенешбекович Тойгонбеков / Aivar K. Toigonbekov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-2330>.
 Эрнис Эркимбекович Омурбаев / Ernis E. Omurbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8471-0813>.
 Ромалдан Ахмедбекович Рамалданов / Romaldan A. Ramaldanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-6123>.
 Кубаныч Авенович Айтбаев / Kubanych A. Aitbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>.





© В.Ю. Скоропад¹, В.Н. Гриневиц¹, Д.Ю. Миронова⁴, С.А. Иванов^{1,3},
 А.Д. Каприн^{2,3,4}

Прогностическое значение полного морфологического ответа опухоли после неoadъювантной терапии у больных местнораспространенным раком желудка

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vitalii Yu. Skoropad¹, Vladimir N Grinevich¹, Diana Yu. Mironova⁴,
 Sergei A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Prognostic Significance of the Complete Morphological Response Following Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Gastric Cancer

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Данные различных исследований относительно влияния полного морфологического ответа опухоли после неoadъювантной терапии на отдаленные результаты лечения являются неоднозначными. Также отсутствует единое мнение о влиянии метода неoadъювантной терапии на выживаемость больных и целесообразности применения адъювантной химиотерапии.

Цель. Анализ результатов лечения больных местнораспространенным раком желудка, у которых был достигнут полный морфологический ответ опухоли после различных вариантов неoadъювантной терапии.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в рамках протокольных исследований и рутинной клинической практики комбинированное лечение было проведено более 300 больным местнораспространенным раком (аденокарциномой) желудка. Неoadъювантная (периоперационная) терапия включала в себя химиотерапию FLOT, химиолучевую терапию (СОД 45–46 Гр на фоне препаратов капецитабин и оксалиплатин), а также их сочетание. Из базы данных была осуществлена выборка пациентов, у которых, по данным патоморфологического исследования удаленного препарата, была установлена стадия ypT0N0M0 и ypT0N+M0.

Результаты. В анализ были включены 38 больных, имевших патоморфологическую стадию ypT0N0M0, и четверо больных — ypT0N+M0. В первой группе при медиане наблюдения 43 мес. (от 4 до 120 мес.) прогрессирование опухоли было зафиксировано только в одном случае. Показатели общей выживаемости всех пациентов (n = 38) составили: однолетняя выживаемость — 94,7 ± 3 %, трехлет-

Introduction. Data from various studies on the impact of a complete pathological response (pCR) following neoadjuvant therapy on long-term oncological outcomes in gastric cancer remain inconsistent. Furthermore, there is no consensus regarding the influence of different neoadjuvant therapy regimens on patient survival or the efficacy of adjuvant chemotherapy in this setting.

Aim. To analyze the treatment outcomes in patients with locally advanced gastric cancer who achieved a complete morphological response after various neoadjuvant therapy regimens.

Materials and Methods. More than 300 patients with locally advanced gastric cancer (adenocarcinoma) received combined modality treatment within protocol studies and routine clinical practice at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center. Neoadjuvant (perioperative) therapy included FLOT chemotherapy, chemoradiotherapy (total dose of 45–46 Gy with concurrent capecitabine and oxaliplatin), or a combination thereof. A subset of patients was selected from the database for whom pathomorphological examination confirmed ypT0N0M0 or ypT0N+M0 staging.

Results. The analysis included 38 patients with a pathological stage of ypT0N0M0 and 4 patients with ypT0N+M0. In the ypT0N0M0 group, with a median follow-up of 43 months (range: 4–120 months), tumor progression was recorded in only one case. The overall survival rates for all patients (n = 38) were: 1-year survival, 94.7 ± 3%; 3- and 5-year survival, 86.5 ± 6%. When postoperative mortality was excluded

ния и пятилетняя выживаемость — $86,5 \pm 6 \%$; без учета послеоперационной летальности ($n = 36$) эти показатели составили 100 и $91,3 \pm 6 \%$ соответственно. Различий в исходе заболевания в зависимости от метода неoadъювантной терапии не было; применение адъювантной химиотерапии не отразилось на результатах лечения. В случае полной регрессии первичной опухоли, но наличия регионарных метастазов (ypT0N+M0), прогноз был неблагоприятным; у трех из четырех больных было выявлено прогрессирующие опухоли в виде развития гематогенных и лимфогенных метастазов.

Выводы. К полному морфологическому ответу опухоли (полному лечебному патоморфозу) следует относить только случаи ypT0N0M0; отдаленные результаты лечения больных раком желудка с полным морфологическим ответом опухоли весьма благоприятные и не зависят от методики неoadъювантной терапии; проведение адъювантной химиотерапии не приводит к увеличению показателей выживаемости у этой категории больных.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка; комбинированное лечение; неoadъювантная терапия; химиотерапия; химиолучевая терапия; полный патоморфологический ответ; выживаемость

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Гриневич В.Н., Миронова Д.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д. Прогностическое значение полного морфологического ответа опухоли после неoadъювантной терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 71(2): 87-96.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2416

✉ Контакты: Миронова Диана Юрьевна, diana.mironova2011@yandex.ru

Введение

По данным GLOBOCAN, в 2022 г. рак желудка (РЖ) занимал пятое место в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний [1]. В России среди причин смерти населения от злокачественных новообразований РЖ находится на втором месте (9,1 %); весьма высок показатель одногодичной летальности (более 40 %) [2]. Стандартом лечения местнораспространенного РЖ, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, АОР, NCCN и ряда других, является радикальное хирургическое вмешательство с лимфодиссекцией D2 и периоперационная химиотерапия по схеме FLOT. Однако отдаленные результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, в связи с чем продолжается поиск оптимальных вариантов комбинированного лечения, и прежде всего неoadъювантного компонента. Непосредственным показателем эффективности неoadъювантной терапии является показатель морфологического ответа опухоли или лечебного патоморфоза. Высокий показатель морфологического ответа опухоли является основным критерием выбора режима неoadъювантной терапии, однако данные различных авторов относительно влияния степени терапевтического патоморфоза опухоли, в том числе полного морфологического ответа, на отдаленные результаты лечения существенно различаются [3, 4]. В некоторых работах высказывалось мнение о том, что выживаемость больных с полным морфоло-

($n = 36$), these rates were 100% and $91.3 \pm 6 \%$, respectively. There were no differences in disease outcomes based on the neoadjuvant therapy method used, and the administration of adjuvant chemotherapy did not affect treatment results. Patients with complete primary tumor regression but persistent regional metastases (ypT0N+M0) had an unfavorable prognosis; tumor progression in the form of hematogenous and lymphogenous metastases was observed in three of the four patients.

Conclusion. A complete morphological response (complete therapeutic pathomorphosis) should be strictly defined as ypT0N0M0. Long-term outcomes for gastric cancer patients who achieve a pCR are highly favorable and appear to be independent of the specific neoadjuvant therapy technique. The use of adjuvant chemotherapy does not improve survival rates in this patient category.

Keywords: locally advanced gastric cancer; multimodality treatment; neoadjuvant therapy; chemotherapy; chemoradiotherapy; pathological complete response; survival

For Citation: Vitalii Yu. Skoropad, Vladimir N. Grinevich, Diana Yu. Mironova, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. prognostic significance of the complete morphological response following neo-adjuvant therapy in locally advanced gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 71(2): 87-96.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2416

гическим ответом опухоли различается в зависимости от метода неoadъювантной терапии (химиотерапия, химиолучевая терапия) [5]. Также имеются сведения о том, что в случае полного морфологического ответа опухоли, применение адъювантной химиотерапии не улучшает результаты лечения [6]. Следует отметить, что сами понятия «полный морфологический ответ опухоли» и «полный лечебный патоморфоз» (pCR) различными авторами трактуются не одинаково, что также вносит сложности в интерпретацию данного феномена и оценку его клинической значимости [7, 8, 9]. В связи с относительно небольшим количеством полных ответов после неoadъювантной терапии, зарубежные публикации основываются на анализе малочисленных групп больных, а отечественные, как правило, описывают единичные наблюдения. Целью настоящей работы явился анализ результатов лечения больных местнораспространенным РЖ, у которых был достигнут полный морфологический ответ опухоли после различных вариантов неoadъювантной терапии. Основными задачами были следующие: (1) изучение отдаленных результатов лечения; (2) сравнение показателей общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от методики неoadъювантной/периоперационной терапии — химиотерапии, химиолучевой терапии (ХЛТ) и их сочетания; (3) сравнение результатов лечения пациентов с патоморфологической стадией ypT0N0 и ypT0N+; (4) оценка роли адъювантной химиотерапии.

Материалы и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в рамках ряда исследований и рутинной клинической практики комбинированное лечение с неоадьювантной (периоперационной) терапией было проведено более 300 больным с морфологически верифицированным местнораспространенным раком (аденокарциномой) желудка (сT $\geq$ 2NanyM0). Следует отметить, что в большинство клинических исследований пациенты со стадией сT2N0 не включались. Стандартным методом лечения являлось проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT. Исследуемые методики неоадьювантной терапии включали химиолучевую терапию в трех вариантах: (1) СОД = 45 Гр с дневным дроблением дозы на две фракции — 1 и 1,5 Гр; (2) СОД = 46 Гр за 23 фракции; (3) два цикла индукционной химиотерапии FLOT с последующей химиолучевой терапией в СОД = 46 Гр за 23 фракции. Во всех случаях лучевую терапию проводили на фоне препаратов капецитабин *per os* 1850 мг/м² в день за два приема ежедневно, и оксалиплатин внутривенно 85 мг/м² в первый и 22 дни. Хирургическое лечение выполняли через 6–8 нед после окончания ХЛТ, купирования токсических реакций, контрольного обследования и исключения прогрессирования опухоли. Объем хирургического вмешательства соответствовал гастрэктомии или субтотальной резекции желудка D2.

Из базы данных была осуществлена выборка пациентов, у которых после радикальной операции, по данным патоморфологического исследования удаленного препарата, была установлена стадия ypT0N0M0 и ypT0N+M0.

Общую и безрецидивную выживаемость рассчитывали по методу Kaplan – Meyer; применяли статистическую программу SPSS v.23.

Результаты

В анализ были включены 38 больных, имевших патоморфологическую стадию ypT0N0M0 (табл. 1). Среди больных было несколько больше женщин (n = 21); возраст варьировал от 46 до 76 лет (медиана — 65 лет). Преобладали больные с клинической категорией сT3 (n = 24), в 17 случаях имело место метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛН) (сN1-3). Локализация опухоли в различных отделах желудка встречалась с равной частотой. В зависимости от морфологического строения опухоли, преобладала умеренно- и низкодифференцированная аденокарцинома (n = 16 и 15 соответственно); в том числе в пяти случаях имел место перстневидно-клеточный рак (ПКР). Неоадьювантная терапия была завершена в полном

объеме у 36 пациентов; в двух случаях химиотерапия FLOT была прервана после первого цикла (в связи с развившимся кровотечением из опухоли) и третьего цикла (в связи с токсическими реакциями 3–4 степени). Адьювантная химиотерапия не была проведена в запланированном объеме в связи с выраженной токсичностью, наличием послеоперационных осложнений, отказом пациента, другими причинами.

Из 38 пациентов было два случая послеоперационной летальности, один больной умер от инсульта через 26 мес. после окончания лечения без признаков рецидива опухоли. При динамическом наблюдении прогрессирование опухоли было зафиксировано только в одном случае — метастатическое поражение костей скелета через 19 мес. после окончания лечения. Таким образом, на момент анализа под наблюдением без признаков прогрессирования опухоли остаются 34 пациента; сроки наблюдения составляют 4–120 мес., медиана — 43 мес. В том числе 32 пациента наблюдаются более 12 мес., 18 — более 36 мес., и 13 — более 60 мес. Показатели общей выживаемости всех пациентов (n = 38) составили: однолетняя выживаемость — 94,7 ± 3 %, трехлетняя и пятилетняя выживаемость — 86,5 ± 6 %; без учета послеоперационной летальности (n = 36) эти показатели составили 100 и 91,3 ± 6 % соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости были практически идентичными.

Мы разделили пациентов на три подгруппы в зависимости от методики неоадьювантной терапии: (1) ХЛТ (№ 1–8, табл. 1), (2) четыре цикла химиотерапии FLOT (№ 9–31) и (3) два цикла химиотерапии FLOT + ХЛТ (№ 32–38). Как следует из представленных в табл. 1 данных, значимых различий в исходе заболевания между группами не было. Единственный случай прогрессирования опухоли имел место в третьей подгруппе. Также следует подчеркнуть, что пациенты в первой и третьей подгруппах не получали адьювантной химиотерапии, что не отразилось на результатах лечения.

Нами были проанализированы результаты лечения четырех больных, у которых после проведения неоадьювантной терапии имела место полная регрессия со стороны первичной опухоли, однако были выявлены метастазы в регионарные ЛН — ypT0N+M0. Следует отметить, что во всех случаях лимфогенные метастазы также определялись и при обследовании до начала лечения (сN1-3). У трех из четырех больных было выявлено прогрессирование опухоли в виде развития гематогенных и лимфогенных метастазов через 26, 30 и 43 мес. от окончания лечения; только один больной наблюдается без признаков рецидива опухоли в течение 51 мес.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики, методики и результаты лечения больных с категорией урТ0N0

№	Пол, возраст	cTNM, стадия	Локализация, морфология	Схема неоадьювантной терапии	Схема адьювантной терапии	Срок наблюдения (мес.)
1	М; 60	cT3N1M0, III ст.	в/3, G3	ХЛТ	-	120+
2	Ж; 70	cT3N0M0, IIБ ст.	в/3+пищевод, G1	ХЛТ	-	101+
3	М; 72	cT4aN0M0, IIБ ст.	в/3+пищевод, G2	ХЛТ	-	66+
4	М; 76	cT3N1M0, III ст.	с/3, G3	ХЛТ	-	68+
5	М; 64	cT3N0M0, IIБ ст.	с/3, G2	ХЛТ	-	67+
6	Ж; 46	cT3N0M0, IIБ ст.	н/3 + с/3,ПКР	ХЛТ	-	65+
7	М; 64	cT3N1M0, III ст.	с/3, G3	ХЛТ	-	83+
8	Ж; 65	cT3N0M0, IIБ ст.	с/3, G3	ХЛТ	-	68+
9	М; 67	cT3N0M0, IIБ ст.	в/3 + пищевод, G2	4 FLOT	4 FLOT	72+
10	М; 70	cT3N1M0, III ст.	с/3, G2	1 FLOT	-	48+
11	М; 66	cT3N0M0, IIБ ст.	в/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	69+
12	М; 65	cT4bN1M0, IVA ст.	в/3 и с/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	62+
13	М; 59	cT3N1M0, III ст.	с/3, G3+ПКР	4 FLOT	2 FLOT	18+
14	Ж; 46	cT2N0M0, I ст.	в/3, G1	4 FLOT	-	32+
15	Ж; 76	cT2N0M0, I ст.	н/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	43+
16	Ж; 65	cT3N1M0, III ст.	в/3 + пищевод, G2	4 FLOT	3 FLOT	43+
17	М; 57	cT3N1M0, III ст.	н/3, G2	4 FLOT	1 FLOT	29+
18	Ж; 65	cT3N1M0, III ст.	с/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	17+
19	Ж; 69	cT2N0M0, I ст.	н/3, G1	4 FLOT	4 FLOT	П/О смерть
20	Ж; 60	cT3N0M0, IIБ ст.	в/3, G1	4 FLOT	4 FLOT	25+
21	Ж; 61	cT3N0M0, IIБ ст.	н/3, G2	4 FLOT	-	12+
22	Ж; 67	cT3N0M0, IIБ ст.	н/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	18+
23	Ж; 66	cT2N0M0, I ст.	н/3, G1	4 FLOT	4 FLOT	18+
24	М; 71	cT3N0M0, IIБ ст.	н/3+с/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	11+
25	М; 72	cT4aN1M0, III ст.	с/3, G2	4 FLOT	2 FLOT	15+
26	Ж; 52	cT4aN0M0, IIБ ст.	с/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	17+
27	Ж; 53	cT3N0M0, IIБ ст.	н/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	4+
28	Ж; 72	cT3N0M0, IIБ ст.	с/3, ПКР	4 FLOT	4 FLOT	19+
29	Ж; 63	cT3N0M0, IIБ ст.	н/3, G3+ПКР	4 FLOT	4 FLOT	17+
30	Ж; 71	cT2N0M0, I ст.	н/3, G1	3 FLOT	-	25+
31	Ж; 73	cT4aN1M0, III ст.	н/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	12+
32	М; 65	cT3N0M0, IIБ ст.	в/3, G2	2 FLOT + ХЛТ	-	71+
33	Ж; 65	cT4aN2M0, III ст.	н/3, G2	2 FLOT + ХЛТ	-	69+
34	Ж; 57	cT4aN1M0, III ст.	с/3 + в/3, G3	2 FLOT + ХЛТ	-	24. метастазы в кости (19 мес.)
35	Ж; 75	cT3N2M0, III ст.	в/3+пищевод, G3+ПКР	2 FLOT + ХЛТ	-	26. Умерла от инсульта
36	М; 60	cT3N1M0, III ст.	в/3 + пищевод, G1	2 FLOT + ХЛТ	-	58+
37	М; 62	cT4aN1M0, III ст.	в/3 + пищевод, G2	2 FLOT + ХЛТ	-	п/о смерть
38	М; 64	cT4aN1M0, III ст.	в/3, G2	2 FLOT + ХЛТ	-	54+

Table 1. Clinical characteristics and treatment of patients with ypT0N0 gastric cancer

Pt	Sex; Age (years)	cTNM, stage	Localization, morphology	Neoadjuvant therapy	Adjuvant therapy	Follow-up (months)
1	M; 60	cT3N1M0, III st.	upper/3, G3	ChemoRT	-	120+
2	F; 70	cT3N0M0, IIB st.	upper/3+ esophagus, G1	ChemoRT	-	101+
3	M; 72	cT4aN0M0, IIB st.	upper/3+ esophagus, G2	ChemoRT	-	66+
4	M; 76	cT3N1M0, III st.	middle/3, G3	ChemoRT	-	68+
5	M; 64	cT3N0M0, IIB st.	middle/3, G2	ChemoRT	-	67+
6	F; 46	cT3N0M0, IIB st.	lower/3 + middle/3, squamous cell carcinoma	ChemoRT	-	65+
7	M; 64	cT3N1M0, III st.	middle/3, G3	ChemoRT	-	83+
8	F; 65	cT3N0M0, IIB st.	middle/3, G3	ChemoRT	-	68+
9	M; 67	cT3N0M0, IIB st.	upper/3 + esophagus, G2	4 FLOT	4 FLOT	72+
10	M; 70	cT3N1M0, III st.	middle/3, G2	1 FLOT	-	48+
11	M; 66	cT3N0M0, IIB st.	upper/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	69+
12	M; 65	cT4bN1M0, IVA st.	upper/3 и c/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	62+
13	M; 59	cT3N1M0, III st.	middle/3, G3+ squamous cell carcinoma	4 FLOT	2 FLOT	18+
14	F; 46	cT2N0M0, I st.	upper/3, G1	4 FLOT	-	32+
15	F; 76	cT2N0M0, I st.	lower/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	43+
16	F; 65	cT3N1M0, III st.	upper/3 + esophagus, G2	4 FLOT	3 FLOT	43+
17	M; 57	cT3N1M0, III st.	lower/3, G2	4 FLOT	1 FLOT	29+
18	F; 65	cT3N1M0, III st.	middle/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	17+
19	F; 69	cT2N0M0, I st.	lower/3, G1	4 FLOT	4 FLOT	Postop death
20	F; 60	cT3N0M0, IIB st.	upper/3, G1	4 FLOT	4 FLOT	25+
21	F; 61	cT3N0M0, IIB st.	lower/3, G2	4 FLOT	-	12+
22	F; 67	cT3N0M0, IIB st.	lower/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	18+
23	F; 66	cT2N0M0, I st.	lower/3, G1	4 FLOT	4 FLOT	18+
24	M; 71	cT3N0M0, IIB st.	lower/3+ middle/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	11+
25	M; 72	cT4aN1M0, III st.	middle/3, G2	4 FLOT	2 FLOT	15+
26	F; 52	cT4aN0M0, IIB st.	middle/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	17+
27	F; 53	cT3N0M0, IIB st.	lower/3, G3	4 FLOT	4 FLOT	4+
28	F; 72	cT3N0M0, IIB st.	middle/3, squamous cell carcinoma	4 FLOT	4 FLOT	19+
29	F; 63	cT3N0M0, IIB st.	lower/3, G3+ squamous cell carcinoma	4 FLOT	4 FLOT	17+
30	F; 71	cT2N0M0, I st.	lower/3, G1	3 FLOT	-	25+
31	F., 73	cT4aN1M0, III st.	lower/3, G2	4 FLOT	4 FLOT	12+
32	M; 65	cT3N0M0, IIB st.	upper/3, G2	2 FLOT + ChemoRT	-	71+
33	F; 65	cT4aN2M0, III st.	lower/3, G2	2 FLOT + ChemoRT	-	69+
34	F; 57	cT4aN1M0, III st.	middle/3 + upper/3, G3	2 FLOT + ChemoRT	-	24 (bone mets at 19 mo)
35	F; 75	cT3N2M0, III st.	upper/3+ esophagus, G3+ squamous cell carcinoma	2 FLOT + ChemoRT	-	26 (death from stroke)
36	M; 60	cT3N1M0, III st.	upper/3 + esophagus, G1	2 FLOT + ChemoRT	-	58+
37	M; 62	cT4aN1M0, III st.	upper/3 + esophagus, G2	2 FLOT + ChemoRT	-	Postop death
38	M; 64	cT4aN1M0, III st.	upper/3, G2	2 FLOT + ChemoRT	-	54+

Обсуждение

В табл. 2 представлены отдаленные результаты лечения больных РЖ и пищеводно-желудочного перехода с полным морфологическим ответом опухоли после неoadъювантной терапии. Как следует из представленных данных, показатели пятилетней выживаемости, а также

частоты развития рецидива заболевания, по данным различных авторов, существенно варьируют — 60–100 % и 0–23 % соответственно. Подобные различия, на наш взгляд, можно объяснить различными объемами дооперационного обследования, различной методикой морфологического исследования, в том числе использованием иммуногистохимии, а также включением

Таблица 2. Выживаемость больных раком желудка и пищеводно-желудочного перехода с полным морфологическим ответом опухоли после неoadъювантной терапии

Автор, год	Кол-во больных с pCR	cTNM, стадия	Методы неoadъювантной терапии	Отдаленные результаты лечения	Рецидивы опухоли (%)
Fields, 2011 [10]	60	cT3 — 83 %	Химиотерапия/ХЛТ (1:1)	Пятилетняя ОБ: 60 %. Пятилетняя БРВ: 69 %.	14 (23 %)
Cho, 2015 [11]	22	cT4 — 77% cN+ — 96 % 4 ст. — 32 %	Химиотерапия	Пятилетняя ОБ: 85 %. Пятилетняя БРВ: 75 %.	3 (13 %)
Li, 2018 [12]	28	cT3-4b или N+, M0	Химиотерапия	Пятилетняя ОБ: 88,5 %.	НД
Coimbra, 2019 [13]	28	cT3-4N0 — 46 %, cT3-4N+ — 52 %	Химиотерапия	Пятилетняя ОБ: 89 %.	НД
Stark, 2019 [14]	67	cT3 — 81 % cN+ — 58 %	ХЛТ — 93 %, химиотерапия — 7 %	Пятилетняя ОБ: 69 %.	НД
Nakauchi, 2021 [15]	24	2–3 стадия	Химиотерапия	Пятилетняя БРВ: 95,8 %.	1 (4,2 %)
Xu, 2021 [16]	20	cT4 — 100%	Химиотерапия	Пятилетняя ОБ и БРВ: 95 %.	НД
Wang, 2022 [17]	7	cT3-4b или cN+, M0	Химиотерапия /ХЛТ (1:1)	Пятилетняя ОБ и БРВ: 100 %.	0
Sinnamon, 2023 [8]	6	cT3-4 — 68 % cN+ — 62 %	Химиотерапия	Медиана ОБ — 87 мес.	0
Lin, 2023 [9]	130	cT3N+ или cT3Nлюбое	Химиотерапия	Пятилетняя ОБ: 72 %. Пятилетняя БРВ: 68 %.	НД
Rencuzogullari A., 2024 [18]	10	cT3-4b или cN+, M0	Химиотерапия	При медиане наблюдения 36 мес., ОБ и БРВ = 100 %.	0

ОБ — общая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость; НД — данные не приведены.

Table 2. Survival outcomes in patients with gastric and esophagogastric junction cancer achieving complete pathological response after neoadjuvant therapy

Author, year	Patients with pCR (n)	cTNM, stage	Neoadjuvant Therapy	Long-term Outcomes	Tumor Recurrence (%)
Fields, 2011 [10]	60	cT3: 83%	Chemotherapy/ Chemoradiotherapy (1:1)	5-year OS: 60 %. 5-year DFS: 69 %.	14 (23 %)
Cho, 2015 [11]	22	cT4: 77% cN+: 96% Stage IV: 32%	Chemotherapy	5-year OS: 85 %. 5-year DFS: 75 %.	3 (13 %)
Li, 2018 [12]	28	cT3-4b or N+, M0	Chemotherapy	5-year OS: 88.5 %.	N/A
Coimbra, 2019 [13]	28	cT3-4N0: 46% cT3-4N+: 52%	Chemotherapy	5-year OS: 89 %.	N/A
Stark, 2019 [14]	67	cT3: 81% cN+: 58%	Chemoradiotherapy: 93% Chemotherapy: 7%	5-year OS: 69 %.	N/A
Nakauchi, 2021 [15]	24	Stage II–III	Chemotherapy	5-year DFS: 95.8 %.	1 (4.2 %)
Xu, 2021 [16]	20	cT4: 100%	Chemotherapy	5-year OS and DFS: 95 %.	N/A
Wang, 2022 [17]	7	cT3-4b or cN+, M0	Chemotherapy/ Chemoradiotherapy (1:1)	5-year OS and DFS: 100 %.	0
Sinnamon, 2023 [8]	6	cT3-4: 68% cN+: 62%	Chemotherapy	Median OS: 87 months	0
Lin, 2023 [9]	130	cT3N+ or cT3Nany	Chemotherapy	5-year OS: 72% 5-year DFS: 68%	N/A
Rencuzogullari A., 2024 [18]	10	cT3-4b or cN+, M0	Chemotherapy	Median follow-up: 36 months OS: 100% DFS: 100%	0

Abbreviations: pCR, pathological complete response; OS, overall survival; DFS, disease-free survival; N/A, not available.

в данную группу пациентов ypT0N+. Тем не менее большинство авторов приводит очень высокие, достигающие 100 %, показатели выживаемости, которые во всех случаях статистически значимо превышают аналогичные показатели в группе менее выраженного ответа опухоли.

Также все авторы, изучавшие зависимость отдаленных результатов лечения от статуса ЛУ, показали статистически значимое преимущество показателей выживаемости в случае отсутствия метастазов (ypT0N0 vs ypT0N+) (табл. 3), что хорошо согласуется с полученными нами результатами. С учетом полученных нами и опубликованными другими исследователями результатов, мы согласны с авторами, которые предлагают относить к полному морфологическому ответу опухоли только случаи ypT0N0M0 [9, 14, 19].

Большая часть данных об отдаленных результатах лечения пациентов с pCR была получена в тех исследованиях, в которых на неоадьювантном этапе применялись различные схемы химиотерапии, количество исследований

с неоадьювантной химиолучевой терапией ограничено (табл. 2). Сравнительные исследования результатов лечения в зависимости от метода неоадьювантной терапии показывают, что полный морфологический ответ опухоли статистически значимо чаще наблюдался при применении химиолучевой терапии, по сравнению с химиотерапией (14,7–15,4 vs 7,2–7,7 %; $p < 0,001$), при этом данные относительно выживаемости больных у различных авторов противоречивы [20, 21, 22, 23]. Полученные в настоящем исследовании результаты убедительно показывают, что достижение полного морфологического ответа опухоли приводит к очень высоким для местнораспространенного РЖ показателям общей и безрецидивной выживаемости независимо от метода неоадьювантной терапии.

Целью многоцентрового ретроспективного исследования SPACE-FLOT было изучение эффективности адьювантной химиотерапии FLOT (в рамках периоперационной терапии) в зависимости от степени патоморфологического ответа

Таблица 3. Влияние категории ypN+ на отдаленные результаты лечения больных

Автор	Количество больных	ypTN	Отдаленные результаты лечения	P
Gaca, 2006 [19]	28	ypT0N0	Медиана БРВ: 50 мес.	0,02
	7	ypT0N+	Медиана БРВ: 8 мес.	
Stark, 2019 [14]	67	ypT0N0	Медиана ОБ: 10,2 г. 5-летняя ОБ: 68,8 %.	0,019
	10	ypT0N+	Медиана ОБ: 2,56 г. 5-летняя ОБ: 22,9 %.	
Nakauchi, 2021 [15]	24	ypT0N0	Прогрессирование: 1 (4,2 %)	НД
	3	ypT0N+	Прогрессирование: 3 (100 %)	
Lin, 2023 [9]	120	ypT0N0	НД	0,001
	10	ypT0N+	НД	
Настоящее исследование	38	ypT0N0	Прогрессирование: 1 (2,6 %)	
	4	ypT0N+	Прогрессирование: 3 (75 %)	

ОБ — общая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость; НД — данные не приведены.

Table 3. Impact of ypN+ status on long-term outcomes

Author	Patients (n)	ypTN	Long-term Outcomes	P-value
Gaca, 2006 [19]	28	ypT0N0	Median DFS: 50 months	0.02
	7	ypT0N+	Median DFS: 8 months	
Stark, 2019 [14]	67	ypT0N0	Median OS: 10,2 years 5-year OS: 68,8 %.	0.019
	10	ypT0N+	Median OS: 2,56 years 5-year OS: 22,9 %.	
Nakauchi, 2021 [15]	24	ypT0N0	Progression of the disease: 1 (4,2 %)	N/A
	3	ypT0N+	Progression of the disease: 3 (100 %)	
Lin, 2023 [9]	120	ypT0N0	N/A	0.001
	10	ypT0N+	N/A	
The present research	38	ypT0N0	Progression of the disease: 1 (2,6 %)	
	4	ypT0N+	Progression of the disease: 3 (75 %)	

Abbreviations: DFS, disease-free survival; OS, overall survival; N/A, not available.

опухоли, который авторы разделили на полный, частичный и минимальный [6]. В исследование было включено 1 887 больных местнораспространенным РЖ из 12 стран, медиана наблюдения составила 25,5 мес. Было показано, что в случае полного ответа опухоли, применение адъювантной химиотерапии не привело к улучшению показателей общей ($p = 0,343$) и безрецидивной ($p = 0,724$) выживаемости. Хотя наше исследование не ставило основной целью изучение роли адъювантной химиотерапии, полученные в нем результаты, хорошо согласуются с приведенными данными.

Заключение

Таким образом, на основании представленных результатов собственных исследований и анализа мировой литературы, можно сделать следующие выводы:

1. К полному морфологическому ответу опухоли (полному лечебному патоморфозу) следует относить только случаи уpT0N0M0.
2. Отдаленные результаты лечения больных РЖ с полным морфологическим ответом опухоли весьма благоприятные, показатели общей и безрецидивной выживаемости статистически значимо превышают соответствующие цифры в случае неполного ответа, в том числе уpT0N+M0.
3. Отдаленные результаты лечения не зависят от методики неоадъювантной терапии.
4. В случае достижения полного морфологического ответа опухоли, проведение адъювантной химиотерапии не приводит к увеличению показателей выживаемости.

Ограничения исследования

Данное исследование базировалось на результатах лечения 38 пациентов в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с полным патоморфологическим ответом, согласно классификации Becker. Необходимо отметить, что результаты исследования носят промежуточный характер, в дальнейшем планируется проведение многоцентрового анализа с большим количеством выборки и многофакторной оценкой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба от 30.08.2018 г. (протокол № 310), и утверждено на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ от 23.10.2018 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was approved by the Local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 310, dated 30 August 2018) and endorsed by the Scientific Council of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (23 October 2018).

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ;

Скоропад В.Ю., Гриневич В.Н., Миронова Д.Ю. — обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;

Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю. — ведение пациентов, сбор материала исследования;

Иванов С.А. — разработка дизайна исследования, научное редактирование;

Каприн А.Д. — научное редактирование.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Skoropad V.Yu., Mironova D.Yu.: Conceptualization of the study and publication, research design, evaluation of results, data analysis and interpretation, statistical analysis.

Skoropad V.Yu., Grinevich V.N., Mironova D.Yu.: Data processing, result evaluation, writing of the original draft, data analysis and interpretation, literature review, and technical editing.

Skoropad V.Yu., Mironova D.Yu.: Patient management, and data collection.

Ivanov S.A.: Research design development, and scientific editing.

Kaprin A.D.: scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., et al. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) Москва: ФГБУ «НМИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России. 2024: 276.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: Federal State Budgetary Institution "P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI)" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 276.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/>

- uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf (In Rus)].
3. Petrelli F., Tomasello G., Barni S. Surrogate end-points for overall survival in 22 neoadjuvant trials of gastro-oesophageal cancers. *Eur J Cancer*. 2017; 76: 8-16.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.032>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262586/>.
 4. Kaltenmeier C., Althans A., Mascara M., et al. Pathologic complete response following neoadjuvant therapy for gastric adenocarcinoma: A national cancer database analysis on incidence, predictors, and outcomes. *Am Surg*. 2021; 87(7): 1145-1154.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0003134820972083>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342268/>.
 5. Trumbull D.A., Lemini R., Díaz Vico T., et al. Prognostic significance of complete pathologic response obtained with chemotherapy versus chemoradiotherapy in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28: 766-773.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08921-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737698/>.
 6. SPACE-FLOT Investigators. Pathological response guides adjuvant 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) chemotherapy in surgically resected gastro-oesophageal cancer (SPACE-FLOT): international cohort study. *Br J Surg*. 2025; 112(4): znaf056.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjs/znaf056>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40156891/>.
 7. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 98(7): 1521-1530.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508841/>.
 8. Sinnamon A.J., Savoldy M., Mehta R., et al. Tumor regression grade and overall survival following gastrectomy with preoperative therapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(6): 3580-3589.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13151-w>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-023-13151-w>.
 9. Lin C., Ma J., Zhu C., et al. 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): 5534-5542.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13728-5>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37332025/>.
 10. Fields R.C., Strong V.E., Gönen M., et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2011; 104(12): 1840-1847.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.175>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610705/>.
 11. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., et al. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(3): 787-792.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4084-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25223927/>.
 12. Li Z., Wang Y., Shan F., et al. ypTNM staging after neoadjuvant chemotherapy in the Chinese gastric cancer population: an evaluation on the prognostic value of the AJCC eighth edition cancer staging system. *Gastric Cancer*. 2018; 21(6): 977-987.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0830-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748876/>.
 13. Coimbra F.J.F., de Jesus V.H.F., Ribeiro H.S.C., et al. Impact of ypT, ypN, and adjuvant therapy on survival in gastric cancer patients treated with perioperative chemotherapy and radical surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3618-3626.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07454-0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222685/>.
 14. Stark A.P., Ikoma N., Chiang Y.J., et al. Characteristics and survival of gastric cancer patients with pathologic complete response to preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3602-3610.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07638-8>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07638-8>.
 15. Nakauchi M., Vos E., Tang L.H., et al. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy for clinical stages 2 and 3 gastric cancer patients: Analysis of timing and site of recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(9): 4829-4838.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09624-5>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33566242/>.
 16. Xu W., Wang L., Yan C., et al. Neoadjuvant chemotherapy versus direct surgery for locally advanced gastric cancer with serosal invasion (cT4NxM0): A propensity score-matched analysis. *Front Oncol*. 2021; 11: 718556.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.718556>.-URL: https://www.researchgate.net/publication/354073583_Neoadjuvant_Chemotherapy_Versus_Direct_Surgery_for_Locally_Advanced_Gastric_Cancer_With_Serosal_Invasion_cT4NxM0_A_Propensity_Score-Matched_Analysis.
 17. Wang X., Zhao D.B., Yang L., et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: Phase II randomized study. *Front Oncol*. 2022; 12: 870741.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.870741>.-URL: https://www.researchgate.net/publication/360277384_Preoperative_Concurrent_Chemoradiotherapy_Versus_Neoadjuvant_Chemotherapy_for_Locally_Advanced_Gastric_Cancer_Phase_II_Randomized_Study.
 18. Rencuzogullari A., Karahan S.N., Selcukbiricik F., et al. The new era of total neoadjuvant FLOT therapy for locally advanced, resectable gastric cancer: A propensity-matched comparison with standard perioperative therapy. *J Surg Oncol*. 2024.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.27934>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39400342/>.
 19. Gaca J.G., Petersen R.P., Peterson B.L., et al. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(3): 340-346.-DOI: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.02.023>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16485154/>.
 20. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(9): 1607-1616.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347525/>.
 21. Zhu Y., Chen J., Sun X., et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13: 1177557.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1177557>.-URL: https://www.researchgate.net/publication/371042912_Survival_and_complications_after_neoadjuvant_chemoradiotherapy_versus_neoadjuvant_chemotherapy_for_locally_advanced_gastric_cancer_a_systematic_review_and_meta-analysis.
 22. Janczewski L.M., Logan C.D., Vitello D.J., et al. Comparison of perioperative and histopathologic outcomes among neoadjuvant treatment strategies for locoregional gastric can-

cer. *J Surg Oncol.* 2024; 129(3): 481-488.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.27521>.

23. Takahashi H., Nakauchi M., Hiotis S., et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer is associated with better outcomes than neoadjuvant chemoradiation. *J Surg Oncol.* 2024; 130(3): 419-427.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.27761>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39082629/>.

Поступила в редакцию / Received / 23.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Виталий Юрьевич Скоропад / Vitalii Yu. Skoropad / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>, SPIN: 2283-1111.

Диана Юрьевна Миронова / Diana Yu. Mironova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, SPIN: 3586-5146.

Вячеслав Николаевич Гриневич / Vyacheslav N. Grinevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>, SPIN: 6257-7305.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101.





© Н.Н. Семенов, Л.Г. Жукова, Д.А. Зарьянов

Адьювантная химиотерапия протоковой аденокарциномы поджелудочной железы режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX: нежелательные явления и отдаленные результаты

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Nikolai N. Semenov, Liudmila G. Zhukova, Dmitry A. Zaryanov

Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with GEMCAP and mFOLFIRINOX Regimens: Adverse Events and Long-Term Outcomes

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

Введение. Адьювантная химиотерапия остается стандартом лекарственного лечения аденокарциномы поджелудочной железы после проведения радикальной операции. Необходима оценка эффективности и токсичности наиболее распространенных режимов адьювантной химиотерапии с целью достижения наилучших результатов лечения.

Цель. Сравнение токсичности режимов адьювантной химиотерапии GEMCAP и mFOLFIRINOX при протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и их влияния на отдаленные результаты.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 128 пациентов (GEMCAP: n = 60; mFOLFIRINOX: n = 68) после радикальной операции. Оценивались побочные эффекты, дозовая интенсивность, трехлетняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты. При использовании режима GEMCAP чаще наблюдалась нейтропения III–IV ст. (45 % vs 27,9 %, $p = 0,06$), при mFOLFIRINOX — диарея II–III ст. (20,6 % vs 0 %, $p < 0,01$), и повышение АЛТ/АСТ (20,6 % vs 3,3 %, $p = 0,006$). Трехлетняя БРВ была выше для mFOLFIRINOX (36 % vs 19 %, $p = 0,03$), ОВ — 68 % vs 52 % ($p = 0,07$). Снижение доз гемцитабина в GEMCAP ухудшало БРВ (трехлетняя БРВ составила 27 % без снижения доз vs 6 % при их снижении, $p = 0,02$), тогда как редукция иринотекана в mFOLFIRINOX не влияла на результаты ($p > 0,05$). БРВ пациентов с индексом гемоглобина, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов (HALP) более или равно 48,8 составила, в среднем, 29,8 мес., при HALP менее 48,8–15,7 мес. ($p = 0,024$).

Выводы. Режим mFOLFIRINOX демонстрирует лучшие показатели выживаемости, но ассоциирован с более высокой гепатотоксичностью и диареей. Снижение дозы иринотекана (до 130 мг/м²) в mFOLFIRINOX может улучшить переносимость без ущерба эффективности. Для GEMCAP соблюдение дозовой интенсивности критично для достижения оптимальной БРВ. Также показано, что пациенты с низким уровнем HALP имели значимо меньшую БРВ.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы; адьювантная химиотерапия; FOLFIRINOX; GEMCAP

Introduction. Adjuvant chemotherapy remains the standard of care for pancreatic adenocarcinoma following radical surgery. It is necessary to evaluate the efficacy and toxicity of the most common adjuvant chemotherapy regimens to achieve optimal treatment outcomes.

Aim. To compare the toxicity profiles of adjuvant chemotherapy regimens GEMCAP and mFOLFIRINOX for pancreatic ductal adenocarcinoma and assess their impact on long-term outcomes.

Materials and Methods. Retrospective analysis of 128 patients (GEMCAP: n=60; mFOLFIRINOX: n=68) after radical surgery. Adverse events, dose intensity, 3-year relapse-free survival (RFS), and overall survival (OS) were evaluated.

Results. The GEMCAP regimen was associated with a higher incidence of grade III–IV neutropenia (45 % vs 27.9 %, $p=0.06$), while mFOLFIRINOX was associated with more grade II–III diarrhea (20.6 % vs 0 %, $p<0.01$) and elevated ALT/AST levels (20.6 % vs 3.3 %, $p=0.006$). Three-year RFS was superior for the mFOLFIRINOX group (36 % vs 19 %, $p=0.03$). OS showed a trend favoring mFOLFIRINOX (68 % vs 52 %, $p=0.07$). Gemcitabine dose reduction in the GEMCAP regimen significantly worsened RFS (3-year RFS: 27 % without dose reduction vs 6 % with dose reduction, $p=0.02$), whereas irinotecan dose reduction in the mFOLFIRINOX regimen did not affect outcomes ($p>0.05$). RFS for patients with a hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score ≥ 48.8 was significantly longer (median 29.8 months) compared to those with a HALP score < 48.8 (median 15.7 months, $p=0.024$).

Conclusion. mFOLFIRINOX offers superior survival but higher hepatotoxicity and diarrhea. Reducing the irinotecan dose (to 130 mg/m²) in mFOLFIRINOX may improve tolerability without compromising efficacy. Maintaining dose intensity is critical for achieving optimal RFS in GEMCAP. Furthermore, patients with a low HALP score had significantly shorter RFS.

Keywords: pancreatic adenocarcinoma; adjuvant chemotherapy; FOLFIRINOX; GEMCAP

Для цитирования: Семенов Н.Н., Жукова Л.Г., Зарьянов Д.А. Адьювантная химиотерапия протоковой аденокарциномы поджелудочной железы режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX: нежелательные явления и отдаленные результаты. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 97-107.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2421>

For Citation: Nikolai N. Semenov, Liudmila G. Zhukova, Dmitry A. Zaryanov. Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with GEMCAP and mFOLFIRINOX Regimens: Adverse Events and Long-Term Outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 97-107.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2421>

✉ Контакты: Зарьянов Дмитрий Альбертович, dmitry.zaryanov@yandex.ru

Введение

На сегодняшний день признанными режимами адьювантной химиотерапии при протоковом раке поджелудочной железы являются комбинации гемцитабина и капецитабина (режим GEMCAP) и комбинация иринотекана, оксалиплатина, кальция фолиата и 5-фторурацила (режим mFOLFIRINOX).

Режим GEMCAP показал свое преимущество перед гемцитабином по результатам исследования ESPAC4, включившим 730 пациентов, и опубликованным в 2017 г. [1]. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 13,9 и 13,1 мес. ($p = 0,082$), трехлетняя БРВ — 23,8 % и 20,9 % соответственно.

В 2024 г. были опубликованы отдаленные результаты по общей выживаемости [2]. В группе пациентов, получавших химиотерапию GEMCAP она составила 31,6 мес., в группе гемцитабина — 28,4 мес. (OR = 0,83, 95 % ДИ: 0,71–0,98, $p = 0,031$).

При оценке интенсивности и побочных эффектов в группе GEMCAP было показано, что 46 % пациентов не закончили все шесть курсов запланированной терапии. Из них 47 % — в связи с токсичностью, 10 % — в связи с прогрессированием (в группе гемцитабина таковых оказалось 25 %), остальные по другим причинам, в т. ч. и в связи с отказом от продолжения (12 %).

Среди пациентов, получавших химиотерапию в режиме GemCap, были зафиксированы следующие побочные эффекты III–IV ст.: нейтропения — 40,8 %, ладонно-подошвенный синдром — 7,1 %, астения — 5,2 %, диарея — 4,1 %, тромбоцитопения — 1,9 %, анемия — 1,9 %, повышение АЛТ/АСТ отмечено в 0,4 % случаев [1].

Режим mFOLFIRINOX продемонстрировал преимущество перед химиотерапией гемцитабином в исследовании PRODIGE 24–ACCORD, включавшем 493 пациента и опубликованном в 2018 г. [3]. Особенностью исследования была модификация режима после включения 162 пациентов в связи с высокой частотой побочных эффектов. Доза иринотекана была уменьшена со 180 мг/м² до 150 мг/м². Медиана БРВ составила 21,6 мес. ($p < 0,001$), трехлетняя БРВ — 39,7 %. Важно отметить, что редукция дозы иринотекана до 150 мг/м² не привела к ухудшению БРВ (OR 0,97; 95 % ДИ 0,67–1,4; $p = 0,87$).

Отдаленные результаты с оценкой общей выживаемости были опубликованы в 2022 г. [4]. Общая выживаемость составила 53,5 мес. при химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX и 35,5 мес. при химиотерапии гемцитабином (OR 0,68; 95 % ДИ 0,54–0,85; $p = 0,001$). При оценке интенсивности и побочных эффектов в группе mFOLFIRINOX было показано, что все 12 запланированных курсов были проведены у 67,2 %, в то время как интенсивность дозы в 80 % и выше была у 33,6 % пациентов, у 62,6 % проводилась хотя бы одна редукция дозы иринотекана, у 55,5 % — оксалиплатина и у 34,0 % — 5-фторурацила. Были зафиксированы следующие побочные эффекты III–IV ст. (помимо прочих): нейтропения — 28,4 %, диарея — 18,6 %, астения — 11 %, периферическая нейропатия — 9,3 %, тошнота — 5,5 %, повышение АЛТ/АСТ — 4,2 %, анемия — 3,4 %, тромбоцитопения — 1,3 %. В обоих исследованиях Г-КСФ профилактически не применялись.

Представляется важным сопоставить побочные эффекты двух рекомендованных режимов адьювантной химиотерапии (GEMCAP и mFOLFIRINOX) в условиях реальной клинической практики, оценить влияние развития токсичности и дозовой интенсивности на отдаленные результаты.

Цели исследования. Первичная: сравнить спектр побочных эффектов при проведении адьювантной химиотерапии режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX в условиях реальной клинической практики.

Вторичные: оценить трехлетнюю безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) в зависимости от режима адьювантной химиотерапии; оценить влияние побочных эффектов и интенсивности доз препаратов на безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) выживаемость.

Материалы и методы

Из регистра ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ было выбрано 128 пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, которым была выполнена радикальная операция и проведена адьювантная химиотерапия.

Основным условием отбора была возможность максимально проследить побочные эффекты во время проведения химиотерапии.

Режим GEMCAP (гемцитабин 1000 мг/м² в/в. в 1-й, 8-й и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед, всего шесть циклов) получали 60 пациентов.

Режим mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² в/в, иринотекан — 150 мг/м² в/в, кальция фолиат — 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил — 2400 мг/м² в/в, 46 ч, каждые 2 нед, всего 12 циклов) получали 68 пациентов.

Нутритивные и воспалительные индексы (рассчитывались перед началом адъювантной химиотерапии): NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), PNI — prognostic nutritional index (прогностический нутриционный индекс), HALP — hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet score (шкала гемоглобин, альбумин, лимфоциты, тромбоциты) рассчитывались по следующим формулам:

NLR: нейтрофилы (x10⁹/л) ÷ лимфоциты (x10⁹/л)

PLR: тромбоциты (x10⁹/л) ÷ лимфоциты (x10⁹/л)

PNI: [альбумин (г/л) × 10] + [0.005 × лимфоциты (x10⁹/л)]

HALP: [гемоглобин (г/л) × альбумин (г/л) × лимфоциты x10⁹/л] ÷ [тромбоциты (x10⁹/л)]

Статистический анализ. Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics, версия 26.

Средние величины сравнивались t-критерием для независимых переменных с использованием критерия Ливиня. Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Точки отсечения для нутритивных и воспалительных шкал оценивались с использованием ROC анализа.

Выживаемость рассчитывалась методом Каплана — Майера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) исчислялась как время от начала адъювантной химиотерапии до прогрессирования заболевания, смерти или последнего наблюдения, а ОВ — до даты смерти или последнего наблюдения.

Характеристика пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Показано, что группа пациентов, получавших адъювантную химиотерапию в режиме GEMCAP была старше и с более выраженной анемией (хотя I–II степень анемии встречалась одинаково часто).

С учетом того, что в исследовании PRODIGE 24–ACCORD [3] удаление более 20 ЛУ значимо влияло на частоту диареи, мы также включили эту характеристику. Однако по этому признаку группы оказались сопоставимы.

Также группы были сопоставимы по соматическому статусу, индексу массы тела, объему хирургического вмешательства, морфологическим характеристикам.

Интересно, что при более раннем начале адъювантной химиотерапии чаще назначался режим GEMCAP.

Также можно отметить высокую частоту R0 резекций в обеих группах.

Результаты

Характеристика побочных эффектов при проведении адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX

Оценивая частоту и выраженность побочных эффектов были получены следующие результаты (табл. 2).

ГКСФ профилактически получали 0 и 33 % больных, остальные не получали или получали по факту развития нейтропении (8,3 % и 7,4 % пациентов соответственно).

Необходимо отметить, что если лабораторные отклонения установить достаточно несложно, то анамнестические (частота развития диареи, нейропатии, астении) может вызывать сомнения (особенно в амбулаторном режиме GEMCAP).

Тем не менее, нейтропения III–IV степени развивалась на фоне химиотерапии GEMCAP почти в 1,5 раза чаще (интересно, что на фоне химиотерапии mFOLFIRINOX нейтропения III–IV степени без профилактики развивалась у 28,1 %, а с первичной профилактикой — у 30,3 %). При этом фебрильная нейтропения наблюдалась у одного пациента, получавшего химиотерапию в режиме mFOLFIRINOX. Анемия развивалась одинаково часто, нарушения печеночной функции и диарея чаще отмечались на фоне химиотерапии mFOLFIRINOX.

Важно отметить, что частота диареи II–III степени зависела от числа удаленных ЛУ при первичной операции. При удалении более 20 ЛУ она отмечалась в два раза чаще, чем при меньшем числе (17,5 % против 8,5 %, $p = 0,25$). Тромбоцитопения чаще отмечалась на фоне химиотерапии в режиме GEMCAP.

В схеме GEMCAP редукция дозы гемцитабина на 25 % наблюдалась у 30 % пациентов, а на 50 % — у 6,7 %. Для капецитабина в той же схеме редукция на 25 % составила 15 %, а на 50 % — 5 %. В схеме mFOLFIRINOX редукция дозы иринотекана на 25 % зафиксирована у 27,9 % пациентов, а на 50 % — у 2,0 %.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатели	GEMCAP (n = 60)	mFOLFIRINOX (n = 68)	p
Антропометрические			
Мужчины	25 (41,7 %)	29 (42,6 %)	1
Возраст (лет)	66,7 (44,8–73,7)	60,0 (27,4–77,3)	< 0,001
≥ 65 лет	35 (58,3 %)	24 (35,3 %)	0,013
ECOG			
0	8 (13,3 %)	5 (7,4 %)	0,38
1	44 (73,3 %)	55 (80,9 %)	0,4
2	3 (5,0 %)	5 (7,4 %)	0,72
Неизвестно	5 (8,1 %)	3 (4,4 %)	0,47
ИМТ (среднее)	24	23,3	0,91
< 18,5	2 (3,3 %)	4 (5,9 %)	0,68
18,5–25	33 (55 %)	41 (60,3 %)	0,59
> 25	19 (31,7 %)	19 (27,9 %)	0,85
Неизвестно	6 (10 %)	4 (5,9 %)	0,51
Изменение веса (по сравнению с предоперационным)			
Снижение < 10 %	25 (62,5 %)	49 (79 %)	0,07
Снижение 10–20 %	12 (30,0 %)	10 (16,1 %)	0,14
Снижение > 20 %	3 (7,5 %)	3 (4,8 %)	0,67
Неизвестно	20 (33,3 %)	6 (8,8 %)	< 0,001
Время от операции до начала химиотерапии			
< 1 мес.	14 (23,3 %)	4 (5,9 %)	0,005
1–2 мес.	37 (61,7 %)	47 (69,1 %)	0,45
> 2 мес.	9 (15 %)	16 (23,5 %)	0,27
Лабораторные			
СА 19-9 > 37 МЕ/мл	3/36 (8,3 %)	7/54 (13 %)	0,74
Гемоглобин (среднее, г/л)	117,2	123,8	0,008
Анемия I-II степени	21/41 (51,2%)	22/63 (34,9%)	0,11
Воспалительные и нутритивные индексы			
NLR (среднее)	1,74	2,29	0,283
PLR (среднее)	138,0	150,6	0,59
PNI (среднее)	3,51	3,55	0,029
HALP (среднее)	36,5	42,6	0,39
Хирургические			
Тип операции			
ПДР	44 (73,3 %)	53 (77,9 %)	0,68
ДР	12 (20,0 %)	11 (16,2 %)	0,65
ПЭ	4 (6,7 %)	4 (5,3 %)	1
Доступ			
Открытый	28 (46,7 %)	23 (33,8 %)	0,19
Миниинвазивный	32 (53,3 %)	45 (66,2 %)	0,15
Резекция сосудов	7 (11,7 %)	6 (8,8 %)	0,77
Морфологические			
pT			
1	13 (21,7 %)	5 (7,4 %)	0,04
2	37 (61,7 %)	50 (73,5 %)	0,19
3	10 (16,7 %)	13 (19,1 %)	0,82
1–2	50 (83,3 %)	55 (80,9 %)	0,82
pN			
0	22 (36,7 %)	15 (22,1 %)	0,08
1	30 (50,0 %)	29 (42,6 %)	0,48
2	8 (13,3 %)	24 (35,3 %)	0,007
Исследование < 12 ЛУ	16 (26,7 %)	8 (11,8 %)	0,04
Лимфодиссекция ≥ 20 ЛУ	26 (43,3 %)	39 (57,4 %)	0,16
R ₀	52 (86,7 %)	50 (73,5 %)	0,08
V ₀	27 (45,0 %)	22 (32,4 %)	0,15
L ₀	18 (30,0 %)	13 (19,1 %)	0,21
Pn ₀	6 (10,0 %)	3 (4,4 %)	0,3
Метастатические/исследованные ЛУ, ≤ 0,1 (при N+)	13 (21,7 %)	24 (35,3 %)	0,13
Степень дифференцировки			
1–2	60 (100 %)	68 (100 %)	1

ПДР — панкреато-дуоденальная резекция, ДР — дистальная резекция, ПЭ — панкреатэктомия.

Table 1. Patient baseline characteristics

Characteristic	GEMCAP (n=60)	mFOLFIRINOX (n=68)	p-value
Anthropometric			
Male	25 (41.7 %)	29 (42.6 %)	1
Age (years)	66.7 (44.8–73.7)	60.0 (27.4–77.3)	< 0.001
≥ 65	35 (58.3 %)	24 (35.3 %)	0.013
ECOG			
0	8 (13.3 %)	5 (7.4 %)	0.38
1	44 (73.3 %)	55 (80.9 %)	0.4
2	3 (5.0 %)	5 (7.4 %)	0.72
Unknown	5 (8.1 %)	3 (4.4 %)	0.47
BMI (mean)	24	23.3	0.91
<18,5	2 (3.3%)	4 (5.9 %)	0.68
18.5-25	33 (55%)	41 (60.3 %)	0.59
>25	19 (31.7%)	19 (27.9 %)	0.85
Unknown	6 (10%)	4 (5.9 %)	0.51
Weight loss (compared to preoperative)			
< 10 %	25 (62.5 %)	49 (79 %)	0.07
10–20 %	12 (30.0 %)	10 (16.1 %)	0.14
> 20 %	3 (7.5 %)	3 (4.8 %)	0.67
Unknown	20 (33.3 %)	6 (8.8 %)	< 0.001
Time from surgery to chemotherapy start			
< 1 mo	14 (23.3 %)	4 (5.9 %)	0.005
1–2 mo	37 (61.7 %)	47 (69.1 %)	0.45
> 2 mo	9 (15 %)	16 (23.5 %)	0.27
Laboratory			
CA 19-9 >37 U/mL	3/36 (8.3 %)	7/54 (13 %)	0.74
Hemoglobin, g/L, mean	117.2	123.8	0.008
Anemia grade I-II	21/41 (51.2 %)	22/63 (34.9 %)	0.11
Inflammatory and Nutritional Indices			
NLR (mean)	1.74	2.29	0.283
PLR (mean)	138.0	150.6	0.59
PNI (mean)	3.51	3.55	0.029
HALP (mean)	36.5	42.6	0.39
Surgical			
Type of surgery			
PDR	44 (73.3 %)	53 (77.9 %)	0.68
DR	12 (20.0 %)	11 (16.2 %)	0.65
PE	4 (6.7 %)	4 (5.3 %)	1
Approach			
Open	28 (46.7 %)	23 (33.8 %)	0.19
Minimally invasive	32 (53.3 %)	45 (66.2 %)	0.15
Vascular resection	7 (11.7 %)	6 (8.8 %)	0.77
Morphological			
pT			
1	13 (21.7 %)	5 (7.4 %)	0.04
2	37 (61.7 %)	50 (73.5 %)	0.19
3	10 (16.7 %)	13 (19.1 %)	0.82
1–2	50 (83.3 %)	55 (80.9 %)	0.82
pN			
0	22 (36.7 %)	15 (22.1 %)	0.08
1	30 (50.0 %)	29 (42.6 %)	0.48
2	8 (13.3 %)	24 (35.3 %)	0.007
LN examined < 12	16 (26.7 %)	8 (11.8 %)	0.04
LN dissection ≥ 20	26 (43.3 %)	39 (57.4 %)	0.16
R ₀	52 (86.7 %)	50 (73.5 %)	0.08
V ₀	27 (45.0 %)	22 (32.4 %)	0.15
L ₀	18 (30.0 %)	13 (19.1 %)	0.21
Pn ₀	6 (10.0 %)	3 (4.4 %)	0.3
Metastatic/examined LNR, ≤ 0,1 (for N+)	13 (21.7 %)	24 (35.3 %)	0.13
Differentiation grade 1–2	60 (100 %)	68 (100 %)	1

PDR — pancreaticoduodenal resection, DR — distal resection, PE — pancreatectomy.

Таблица 2. Побочные эффекты при проведении адъювантной химиотерапии GEMCAP и mFOLFIRINOX

Побочные эффекты	Степень	GEMCAP (n = 60)	mFOLFIRINOX (n = 68)	p
Анемия	II–III ст.	17 (28,3 %)	20 (29,4 %)	1
Нейтропения	III–IV ст.	27 (45 %)	19 (27,9 %)	0,06
Тромбоцитопения	II–III ст.	7 (11,7 %)	1 (1,5 %)	0,02
Повышение АЛТ/АСТ	II–III ст.	2 (3,3 %)	14 (20,6 %)	0,006
Повышение креатинина	I–II ст.	0	0	1
Нейропатия	I–II ст.	0	4 (5,9 %)	0,12
Диарея	II–III ст.	0	14 (20,6 %)	< 0,001
Астения	II–III ст.	8 (13,3 %)	16 (23,5 %)	0,18

Table 2. Adverse events during adjuvant chemotherapy with GEMCAP and mFOLFIRINOX

Adverse Event	Grade	GEMCAP (n = 60)	mFOLFIRINOX (n = 68)	p-value
Anemia	II–III	17 (28.3 %)	20 (29.4 %)	1
Neutropenia	III–IV	27 (45 %)	19 (27.9 %)	0.06
Thrombocytopenia	II–III	7 (11.7 %)	1 (1.5 %)	0.02
ALT/AST elevation	II–III	2 (3.3 %)	14 (20.6 %)	0.006
Creatinine elevation	I–II	0	0	1
Neuropathy	I–II	0	4 (5.9 %)	0.12
Diarrhea	II–III	0	14 (20.6 %)	< 0.001
Asthenia	II–III	8 (13.3 %)	16 (23.5 %)	0.18

Таблица 3. Побочные эффекты и частота редукции доз при проведении адъювантной химиотерапии GEMCAP и mFOLFIRINOX у пациентов старше 65 лет

Побочные эффекты	Степень	GEMCAP (n = 35)	mFOLFIRINOX (n = 24)	p
Анемия	II–III ст.	12 (34,3 %)	7 (29,2 %)	0,78
Нейтропения	III–IV ст.	15 (42,9 %)	8 (33,3 %)	0,59
Тромбоцитопения	II–III ст.	3 (8,6 %)	0	0,26
Повышение АЛТ/АСТ	II–III ст.	2 (5,7 %)	5 (20,8 %)	0,1
Повышение креатинина	I–II ст.	0	0	1
Нейропатия	I–II ст.	0	2 (8,3 %)	0,16
Диарея	II–III ст.	0	5 (20,8 %)	< 0,001
Астения	II–III ст.	6 (17,1 %)	9 (37,5 %)	0,13
Редукция доз	75–50 %	14 (40 %)	8 (33,3 %)	0,78

Table 3. Adverse Events and dose reduction frequency during adjuvant chemotherapy with GEMCAP and mFOLFIRINOX in patients >65 years

Adverse Event	Grade	GEMCAP (n = 35)	mFOLFIRINOX (n = 24)	p-value
Anemia	II–III	12 (34.3 %)	7 (29.2 %)	0.78
Neutropenia	III–IV	15 (42.9 %)	8 (33.3 %)	0.59
Thrombocytopenia	II–III	3 (8.6 %)	0	0.26
ALT/AST elevation	II–III	2 (5.7 %)	5 (20.8 %)	0.1
Creatinine elevation	I–II	0	0	1
Neuropathy	I–II	0	2 (8.3 %)	0.16
Diarrhea	II–III	0	5 (20.8 %)	< 0.001
Asthenia	II–III	6 (17.1 %)	9 (37.5 %)	0.13
Dose reduction	75–50 %	14 (40 %)	8 (33.3 %)	0.78

Редукция оксалиплатина на 25 % составила 19,1 %, на 50 % — 1,5 %. Для 5-фторурацила в этой схеме редукция на 25 % наблюдалась у 4,4 % пациентов, а случаев редукции на 50 % не было (0 %).

В целом можно отметить, что дозы препаратов, несущих основную ответственность за развитие побочных эффектов (гемцитабин и иринотекан), вынужденно уменьшались у трети больных. Необходимость повторной редукции доз отмечалась достаточно редко.

В связи с тем, что группы были не сбалансированы по возрасту, нами оценена частота побочных эффектов в группе больных старше 65 лет (табл. 3).

Таким образом, в группе пациентов старше 65 лет частота побочных эффектов не различалась, за исключением частоты диареи. Редукция доз препаратов в связи с токсичностью происходила также одинаково часто.

Также нами было рассмотрено влияние воспалительных и нутритивных факторов (шкалы NLR, PLR, PNI, HALP) и анемии перед началом лечения на вероятность развития побочных эффектов (табл. 4). Необходимо отметить, что гипоальбуминемия перед началом адъювантной химиотерапии отмечалась только у одного пациента в группе mFOLFIRINOX.

У пациентов с анемией I–II ст. перед началом лечения в группе GEMCAP побочные эффекты

развивались у 42,9 % пациентов, с нормальным гемоглобином — у 55 % пациентов ($p = 0,54$), в группе mFOLFIRINOX с анемией I–II ст. — в 54,5 %, а без анемии — 31,7 % ($p = 0,1$).

Таким образом, значение воспалительных и нутритивных индексов не предсказывало возможность развития побочных эффектов. Также и наличие анемии не было связано с вероятностью развития побочных эффектов.

Интенсивность адъювантной химиотерапии

Достаточной интенсивностью адъювантной химиотерапии для режима GEMCAP считалось проведение 5–6 курсов, без или с пропуском 8 и 15 дня не более четырех раз и без редукции доз. Таких пациентов было 29 (48,3 %).

Достаточной интенсивностью адъювантной химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX считалось проведение 9–12 курсов и без редукции доз препаратов. Таких пациентов было 39 (57,4 %).

Таким образом, только половина пациентов получала химиотерапию достаточной интенсивности, независимо от выбранного режима.

Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от интенсивности адъювантной химиотерапии

Медиана времени наблюдения составила 41,7 мес.

В отношении БРВ в группе пациентов, получавших адъювантную химиотерапию в режиме GEMCAP, отмечено 48 (80 %) событий,

Таблица 4. Влияние воспалительных и нутритивных факторов на частоту развития побочных эффектов

Шкала	n	Побочные эффекты, n (%)	p
NLR > 3,45 < 3,45	9 78	5 (55,6 %) 32 (41,0 %)	0,49
PLR > 180 < 180	18 69	10 (55,5 %) 27 (39,1 %)	0,29
PNI > 42,7 < 42,7	11 57	6 (54,5 %) 25 (43,9 %)	0,74
HALP > 25,4 < 25,4	55 13	23 (41,8 %) 8 (61,5 %)	0,23

Table 4. Association of inflammatory and nutritional scores with the frequency of adverse events

Scale	n	Adverse Events, n (%)	p-value
NLR > 3.45 < 3.45	9 78	5 (55.6 %) 32 (41.0 %)	0.49
PLR > 180 < 180	18 69	10 (55.5 %) 27 (39.1 %)	0.29
PNI > 42.7 < 42.7	11 57	6 (54.5 %) 25 (43.9 %)	0.74
HALP > 25.4 < 25.4	55 13	23 (41.8 %) 8 (61.5 %)	0.23

в отношении ОБ — 35 (58,3 %) событий, в группе mFOLFIRINOX — 27 (39,7 %) и 14 (20,6 %) событий соответственно.

При оценке отдаленных результатов применения адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX было показано, что медиана БРВ составила 20,1 мес. и 26,8 мес. соответственно ($p = 0,177$, ОР 1,39; 95 % ДИ 0,86–2,23), а общая выживаемость — 42,4 мес. и не достигнута соответственно ($p = 0,201$, ОР 1,51; 95 % ДИ 0,8–2,83).

В то же время трехлетняя БРВ составила 19 % и 36 % ($p = 0,03$, ОР 1,29 95 % ДИ 1,14–5,47), а трехлетняя ОБ — 52 % и 68 % ($p = 0,07$, ОР 1,49, 95 % ДИ 1,97–2,3) (рис. 1, 2).

Раннее прогрессирование (в течение 6 мес. после начала адъювантной химиотерапии) происходило одинаково часто: восемь (13,3 %) пациентов на фоне химиотерапии GEMCAP и восемь (11,8 %) пациентов на фоне химиотерапии mFOLFIRINOX.

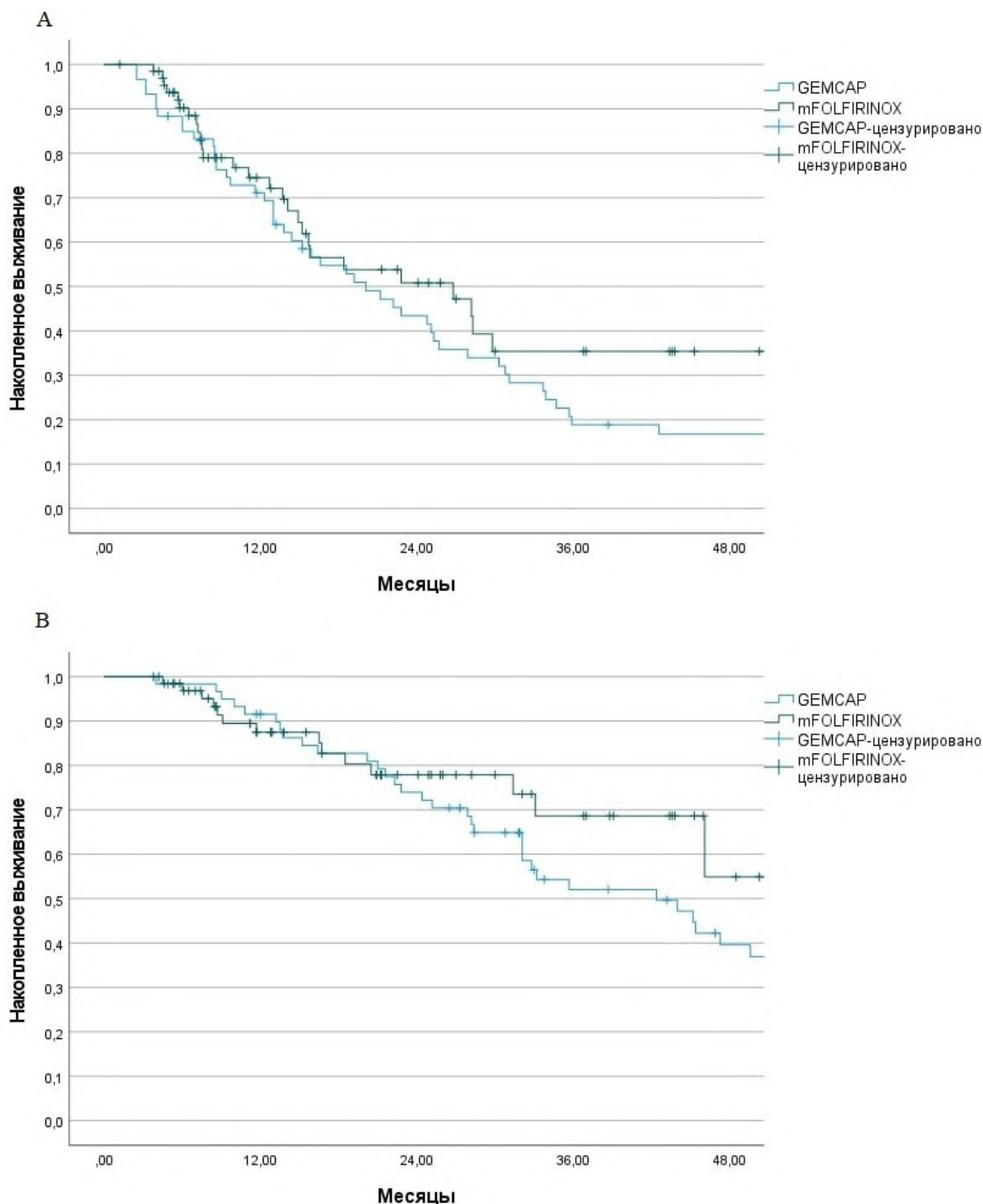


Рис. 1. А — БРВ исследуемой группы при проведении адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX; В — ОБ исследуемой группы при проведении адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX

Fig. 1. Kaplan-Meier survival estimates. (A) RFS in the GEMCAP and mFOLFIRINOX groups. (B) OS in the GEMCAP and mFOLFIRINOX groups

Таблица 5. Прогностическое значение нутритивных и воспалительных факторов в отношении БРВ

Шкала	n	БРВ (мес.)	p
NLR > 4,35 < 4,35	74 13	25,3 мес. 18,6 мес.	0,15
PLR > 132 < 132	71 16	26,8 мес. 15,2 мес.	0,15
PNI > 39,6 < 39,6	16 52	Не дост. 28,2 мес.	0,97
HALP > 48,8 < 48,8	50 18	29,8 мес. 15,7 мес.	0,024

Table 5. Prognostic value of inflammatory and nutritional scores for RFS

Scale	n	Median RFS, months	p-value
NLR > 4.35 < 4.35	74 13	25.3 18.6	0.15
PLR > 132 < 132	71 16	26.8 15.2	0.15
PNI > 39.6 < 39.6	16 52	NR 28.2	0.97
HALP > 48.8 < 48.8	50 18	29.8 15.7	0.024

Интенсивность адъювантной химиотерапии режимов GEMCAP и mFOLFIRINOX по-разному влияла на отдаленные результаты. Недостаточный объем химиотерапии в режиме GEMCAP снижал трехлетнюю БРВ с 29 % до 12 % ($p = 0,2$), не отражаясь на ОВ (59 % и 50 % соответственно, $p = 1$). Недостаточный объем химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX не влиял на трехлетнюю БРВ (22 % и 49 % соответственно, $p = 0,2$) и ОВ (67 % и 73 % соответственно, $p = 0,79$).

Если рассматривать только влияние снижения доз препаратов, то на фоне химиотерапии GEMCAP трехлетняя БРВ составила 27 % и 6 % ($p = 0,02$), трехлетняя ОВ 55 % и 51 % ($p = 0,41$). В то же время снижение доз при использовании режима mFOLFIRINOX не сказывалось на отдаленных результатах. Трехлетняя БРВ составила 28 % и 53 % ($p = 0,87$), а ОВ — 70 % и 67 %, $p = 0,69$. Таким образом, складывается впечатление, что планировать изначально менее интенсивную химиотерапию (за счет снижения дозы гемцитабина) в режиме GEMCAP означает значимое ухудшение отдаленных (БРВ) результатов, а вот дальнейшее снижение дозы иринотекана в режиме mFOLFIRINOX может рассматриваться, что может позволить провести безопасный и полноценный курс адъювантной химиотерапии большему числу пациентов.

Отдельно рассмотрено прогностическое значение нутритивных и воспалительных факторов в отношении БРВ (табл. 5).

Показано, что пациенты с низким уровнем индекса HALP (т. е. с тромбоцитозом или с анемией, или с их сочетанием) имели статистически значимо меньшую БРВ.

Обсуждение

Адъювантная терапия традиционно проводится лекарствами и их сочетаниями, продемонстрировавшими свою эффективность при терапии метастатических опухолей. При раке поджелудочной железы вначале было показано преимущество гемцитабина перед только хирургическим лечением в исследовании CONCO-001 (2007) [5]. Далее в исследовании ESPAC-3 (2010) была продемонстрирована равная эффективность гемцитабина и 5-фторурацила [6]. И, наконец, практически одновременно были опубликованы результаты исследований ESPAC-4 (2017) [1] и PRODIGE 24-ACCORD (2018) [3], продемонстрировавшие преимущество комбинации гемцитабина и капецитабина (GEMCAP) и кальция фолината, 5-фторурацила, иринотекана и оксалиплатина (mFOLFIRINOX) перед гемцитабином. Повышение эффективности достигалось за счет увеличения количества цитостатиков, с неизбежным увеличением частоты и выраженности побочных эффектов.

Режим mFOLFIRINOX использовался вынужденно, т. к. ни режим FOLFOX [7], ни режим FOLFIRI [8] не продемонстрировали убедительных результатов в I линии, и только их сочетание в одном режиме было синергичным.

Другим аспектом при проведении адъювантной химиотерапии является то, что формально она проводится здоровым больным, и поэтому возможность развития побочных эффектов (в особенности жизнеопасных) при ее проведении должна крайне тщательно соотноситься с ожидаемой пользой.

В этой связи интересно проследить перипетии использования режима mFOLFIRINOX от I линии к адъювантной химиотерапии. В 2011 г. были опубликованы результаты использования режима против гемцитабина в I линии [9]. Использовалась доза иринотекана 180 мг/м², и частью режима было использование болюсного введения 5-фторурацила. Нейтропения III–IV ст. отмечалась у 45,7 % пациентов (5,4 % — фебрильная нейтропения), диарея III–IV ст. — у 12,7 %. Г-КСФ не использовался. Далее при оценке режима без включения болюсного 5-фторурацила и профилактическим использованием Г-КСФ (2013) [10] частота нейтропении была снижена до 2 % (только IV степень), частота диареи не изменилась (13 %).

Как указывалось выше, в исследовании PRODIGE 24-ACCORD (2018) [3] при начале лечения доза иринотекана составила 180 мг/м² без болюсного введения 5-фторурацила, однако промежуточная оценка потребовала снижения дозы до 150 мг/м². В результате частота нейтропении III–IV ст. составила 28,4 % (фебрильная нейтропения — 3 %), диареи — 18,6 % (но авторы указывают, что частота диареи значительно уменьшилась после снижения дозы иринотекана).

В нашем исследовании нейтропения III–IV ст. чаще встречалась при использовании режиме GEMCAP (45 % против 27,9 %, $p = 0,06$), хотя диарея не была отмечена. В то же время при использовании режима mFOLFIRINOX диарея III ст. отмечена у четырех (5,9 %) пациентов. Однако мы считаем существенным и развитие диареи и II ст. (4–6 раз в день), т. к. сочетание диареи и глубокой (III–IV ст.) нейтропении является крайне тяжелым осложнением. В нашем исследовании одновременное развитие диареи III ст. и нейтропении III ст. отмечалось у одного пациента, что послужило причиной прекращения химиотерапии после третьего курса.

В то же время проведение химиотерапии у пациентов старше 65 лет не сопровождалось увеличением частоты побочных эффектов, по сравнению с общей группой (диарея III ст. отмечалась у одного (4,2 %) пациента), что позволяет не рассматривать возраст как фактор повышенного риска в отношении развития токсических реакций.

Для снижения частоты и выраженности побочных эффектов единственной мерой является снижение доз цитостатиков.

Однако в нашем исследовании было показано, что вынужденное снижение доз препаратов в режиме GEMCAP значительно ухудшало БРВ, в то время как при химиотерапии в режиме этого влияния не было отмечено. Это наблюдение позволяет рассматривать дальнейшее снижение дозы иринотекана до 130 мг/м² как вполне обоснованное, что несомненно приведет к большей частоте проведения полноценного курса адъювантной химиотерапии в этом режиме и большему числу больных.

С учетом того, что отдаленные результаты очевидно были лучше при проведении адъювантной химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX, оправданной возможности дальнейшей редукции дозы иринотекана с целью уменьшения токсичности, выбор о режиме адъювантной химиотерапии у радикально оперированных больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, при возможности проведения длительных инфузий, должен делаться в пользу режима mFOLFIRINOX.

При обсуждении потенциальной редукции дозы иринотекана стоит отметить, что в прошлом, в исследовании PRODIGE24, изучавшем эффективность режима mFOLFIRINOX в послеоперационном лечении больных раком поджелудочной железы, у значительной части пациентов доза иринотекана была снижена со 180 до 150 мг/м², что не повлияло значительно на результаты лечения, при этом достоверно, снизив частоту диареи III–IV ст. [3].

Учитывая данные настоящего анализа и задумываясь о дальнейшей первичной редукции дозы иринотекана, в частности, до 130 мг/м², необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования с целью максимально объективной оценки возможности коррекции дозы препарата. Подобное исследование сможет показать, возможно ли первичное снижение дозы иринотекана у всех пациентов либо у отдельных уязвимых групп, например, испытывающих внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы и более склонных к диарее (при условии адекватной ферментной терапии), либо страдающих синдромом Жильбера, обуславливающим замедление метаболизма иринотекана и, соответственно, более высокую токсичность препарата.

Заключение

Режим mFOLFIRINOX продемонстрировал несколько большую токсичность, в то же время частота развития жизнеопасных (нейтропении и диареи) побочных эффектов была неравномерна: нейтропения III–IV степени чаще отмечалась при использовании режима GEMCAP, частота

диареи II–III степени — чаще при использовании режима mFOLFIRINOX.

Редукция доз цитостатиков значимо влияла на БРВ при использовании режима GEMCAP, но не отражалась при mFOLFIRINOX.

Отсутствие влияния на отдаленные результаты редукции доз в режиме mFOLFIRINOX позволяет достаточно обоснованно рассматривать дозу иринотекана 130 мг/м² как достаточную.

С целью валидации первичного снижения дозы иринотекана необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования, возможно, начиная с распространенной стадии заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10073): 1011-1024.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
2. Palmer D.H., Jackson R., Springfield C., et al. Pancreatic adenocarcinoma: Long-term outcomes of adjuvant therapy in the ESPAC4 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2025; 43(10): 1240-1253.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.01118>.
3. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2395-2406.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>.
4. Conroy T., Castan F., Lopez A., et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(11): 1571-1578.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3829>.
5. Oettle H., Post S., Neuhaus P., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(3): 267-77.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.297.3.267>.
6. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C., et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(10): 1073-81.-DOI: <https://doi.org/DOI:10.1001/jama.2010.1275>.
7. Ghosn M., Farhat F., Kattan J., et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30(1): 15-20.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000235997.18657.a6>.
8. Taïeb J., Lecomte T., Aparicio T., et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol*. 2007; 18(3): 498-503.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl427>.
9. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817-25.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>.
10. Mahase H., Brucher E., Kauh J., et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013; 42(8): 1311-5.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31829e2006>.

Поступила в редакцию / Received / 28.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Николай Николаевич Семенов / Nikolai N. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>; eLibrary SPIN: 8696-2556.

Людмила Григорьевна Жукова / Liudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Дмитрий Альбертович Зарьянов / Dmitry A. Zaryanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-1495>.





© А.С. Мочалова¹, С.Е. Варламова²

Комплексная физическая реабилитация пациентов с почечноклеточным раком на фоне иммунотерапии

¹Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», клиническая больница «МЕДСИ» в Отрадном, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

© Anastasiya S. Mochalova¹, Svetlana E. Varlamova²

Comprehensive Physical Rehabilitation of Patients with Renal Cell Carcinoma Undergoing Immunotherapy

¹Medsy Group of Companies, Clinical Hospital No. 1 in Otradnoye, Otradnoye, the Russian Federation

²State Research Center — A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, the Russian Federation

Введение. Почечноклеточный рак (ПКР) остаётся одной из актуальных онкологических проблем. Иммунотерапия — современный метод лечения, однако у пациентов часто развиваются побочные симптомы, ухудшающие качество жизни. Физическая реабилитация как комплексный метод может улучшить самочувствие и потенцировать терапевтический эффект, но данные по её применению у больных ПКР на фоне иммунотерапии ограничены.

Цель. Оценить влияние комплекса физической реабилитации на состояние пациентов с почечноклеточным раком, проходящих иммунотерапию.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 102 пациента с ПКР, разделённые на основную группу (n = 52), получавшую иммунотерапию (ниволумаб или пембролизумаб), и комплексную физическую реабилитацию (лечебная физкультура и дыхательная гимнастика), и контрольную группу (n = 50) без реабилитации. Наблюдение за пациентами длилось, в среднем, 6 мес. Оценка противоопухолевого ответа проводилась по критериям iRECIST, нежелательных явлений — по шкале CTCAE v5.0. Клинические проявления фиксировались до и после лечения.

Результаты. Преобладал светлоклеточный вариант опухоли (около 83 %), большинство пациентов имели умеренную степень дифференцировки (72,6 %). В основной группе отмечена высокая частота стабилизации заболевания (57,7 %) и частичного ответа (13,5 %). После проведения реабилитации наблюдалось достоверное снижение таких симптомов, как боли в спине и пояснице (с 40,0 % до 16,7 %), одышка (с 36,7 % до 13,3 %) и депрессия (с 26,7 % до 6,7 %), по сравнению с контролем (p < 0,05). В контрольной группе изменения были минимальны или наблюдалось ухудшение по указанным симптомам.

Выводы. Комплексная физическая реабилитация у пациентов с почечноклеточным раком, проходящих иммунотерапию, способствует улучшению клинического состояния и снижению симптомов, ухудшающих качество жизни. Результаты подтверждают необходимость включения лечебной физкультуры в стандарт лечения пациентов с ПКР для повышения эффективности терапии и улучшения исходов.

Ключевые слова: почечноклеточный рак; физическая реабилитация; иммунотерапия; лечебная физическая культура

Introduction. Renal cell carcinoma (RCC) remains a significant oncological challenge. Immunotherapy represents a modern treatment approach; however, patients often experience side effects that impair quality of life. Physical rehabilitation, as a comprehensive method, may improve well-being and potentially enhance therapeutic efficacy, but data on its application in RCC patients receiving immunotherapy remain limited.

Aim. To evaluate the effects of a comprehensive physical rehabilitation program on the clinical status of RCC patients undergoing immunotherapy.

Materials and Methods. The study included 102 RCC patients, divided into an intervention group (n = 52) receiving immunotherapy (nivolumab or pembrolizumab) plus comprehensive physical rehabilitation (therapeutic exercise and breathing exercises), and a control group (n = 50) without rehabilitation. Patient follow-up averaged 6 months. Tumor response was assessed using iRECIST criteria, adverse events were graded according to CTCAE v5.0. Clinical manifestations were recorded before and after treatment.

Results. The clear-cell variant predominated (approximately 83 %), with most patients showing moderate differentiation (72.6 %). The intervention group demonstrated high rates of disease stabilization (57.7 %) and partial response (13.5 %). Following rehabilitation, significant reductions were observed in symptoms including back and lumbar pain (from 40.0 % to 16.7 %), dyspnea (from 36.7 % to 13.3 %), and depression (from 26.7 % to 6.7 %) compared to controls (p < 0.05). The control group showed minimal changes or worsening of these symptoms.

Conclusion. Comprehensive physical rehabilitation in RCC patients undergoing immunotherapy improves clinical status and reduces quality-of-life-impairing symptoms. These findings support the integration of therapeutic exercise into standard treatment protocols for RCC patients to enhance therapeutic efficacy and improve outcomes.

Keywords: renal cell carcinoma; physical rehabilitation; immunotherapy; therapeutic exercises

Для цитирования: Мочалова А.С., Варламова С.Е. Комплексная физическая реабилитация пациентов с почечноклеточным раком на фоне иммунотерапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 108-115.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2445

For Citation: Anastasiya S. Mochalova, Svetlana E. Varlamova. Comprehensive physical rehabilitation of patients with renal cell carcinoma undergoing immunotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 108-115.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2445

✉ Контакты: Мочалова Анастасия Сергеевна, denisovaas@mail.ru

Введение

Комплекс мероприятий, реабилитационной медицины как одного из наиболее востребованных на сегодняшний день направлений включает в себя физическую, социальную и психологическую реабилитацию пациентов.

Каждое из этих направлений стремится к повышению качества жизни пациентов, поддержанию функций организма в процессе лечения и после него, снижению инвалидизации и возвращению, в т. ч. и пациентов онкологического профиля, к привычному образу жизни, профессиональной деятельности.

Физическая реабилитация — это воздействие на организм пациента через восстановление опорно-двигательной и дыхательной системы, улучшение кровообращения. Для этого используется лечебная физическая культура (ЛФК), физиотерапевтические процедуры, массаж, физические нагрузки.

Физические упражнения стимулируют ответные реакции организма, проявляющие влияние на физическое и психологическое состояние пациентов, что ранее уже было изучено при травмах и при некоторых других заболеваниях.

Широко известно положительное влияние регулярных физических упражнений на снижение риска развития различных онкологических заболеваний. Одним из возможных механизмов такой эффективности является повышение противоопухолевого иммунитета [1]. Как оказалось, ЛФК оказывает позитивное влияние в т. ч. и в процессе лечения и реабилитации онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

В 2018 г. проведен анализ 16 клинических исследований, в которых комплексы физических упражнений применялись после хирургического лечения пациенток с раком молочной железы, продемонстрировавший безопасность и высокую эффективность лечебной физкультуры для коррекции психологического состояния (уменьшения уровня тревоги и депрессии), уменьшения астении, снижения болевого синдрома в послеоперационном периоде, а также положительного влияния на улучшение качества сна и когнитивные функции. Полученные данные показали важную роль лечебной физкультуры в процессе реабилитации пациентов, а также ее безопасность. Доклинические исследования продемонстрировали влияние физических упражнений

на такие показатели крови, как циркулирующие иммунные клетки, половые гормоны, концентрация инсулина и глюкозы, а также липидный обмен [2].

Спланированная своевременная физическая предреабилитация влияет на снижение частоты осложнений, связанных с началом терапии, улучшает качество жизни, сокращая количество пациентов, нуждающихся в медикаментозной поддержке и стационарном лечении. Физическая предреабилитация может проводиться пациентом самостоятельно.

Проведенный метаанализ нескольких рандомизированных клинических исследований, выполненный в 2020 г., показал положительное влияние аэробных упражнений и упражнений с сопротивлением на выживаемость онкологических пациентов по сравнению с группой пациентов, не выполняющих специальных физических упражнений [3].

Физические упражнения показали многообещающие результаты в борьбе с раковой кахексией в доклинических исследованиях. Результаты, по крайней мере, четырех исследований у пациентов с запущенными формами рака (Саан и соавт., 2021; Maeng и соавт., 2022; Ribeiro и соавт., 2022; Tatematsu и соавт., 2021) и еще десять продолжающихся клинических испытаний (Huang и соавт., 2022) позволили получить больше данных об эффективности физических упражнений в качестве вспомогательной терапии у онкологических пациентов с кахексией [4].

Достижения в области иммуноонкологии в последние годы произвели революцию в лечении рака и стимулировали дальнейшие исследования в области биологии опухолей. Продолжительность противоопухолевой терапии и связанные с этим побочные явления диктуют необходимость поддержания уровня жизни и реабилитации данной категории пациентов.

Множество механизмов, благодаря которым физическая активность способствует снижению смертности от рака, возможно, включает также перестройку иммунной системы, что, в свою очередь, способствует усилению противоопухолевого иммунитета.

Так, например, проведенные исследования показали, что произвольные физические упражнения способствуют ингибированию miR-29a-3p, ассоциированного с внеклеточными пузырьками (EV), в отношении опухолевого внеклеточного матрикса (ECM) у пациентов и мышей, что

позволяет проводить инфильтрацию иммунных клеток и иммунотерапию. Содержащие miR-29a-3p EV накапливаются в опухолях, а секретруемый миоцитами miR-29a-3p способствует противоопухолевому иммунитету. Сочетание иммунотерапии с произвольными физическими упражнениями способствует повышению противоопухолевой активности. Клинически miR-29a-3p коррелирует с увеличением инфильтрации Т-клеток и ответом на иммунотерапию, что подчеркивает потенциал физических упражнений для повышения чувствительности к иммунотерапии [5].

Анализ проведенных клинических исследований показал важную роль физических упражнений для снижения риска рецидива при колоректальном раке, раке предстательной железы, раке молочной железы [6–8].

Основываясь на доклинических данных о влиянии физических упражнений на эффективность терапии рака в исследовании ERICA, оценивалась целесообразность и эффективность интенсивных физических нагрузок, выполняемых в течение одного часа перед иммунотерапией (пембролизумаб) и химиотерапией (инфузия дуплета на основе платины) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. В связи с небольшим количеством пациентов ($n = 30$) ис-

следователи планировали проведение рандомизированного контролируемого исследования в нескольких лечебных учреждениях [9].

Исследования влияния физических нагрузок различной интенсивности на качество жизни онкологических пациентов были проанализированы в 39 работах. Было выявлено положительное влияние тренировок высокой интенсивности на качество жизни пациентов, снижение болевого синдрома, одышки, нормализация сна, в сравнении с контрольными группами. Также было показано отсутствие статистической разницы между интенсивностью тренировок в различных группах (в т. ч. между высокоинтенсивными тренировками и тренировками низкой и средней интенсивности).

Значительное улучшение состояния пациентов наблюдалось только в случае длительности использования физических тренировок более 8 нед, два раза в нед, продолжительностью не менее двух часов в неделю, включая не менее 15 мин тренировок высокой интенсивности [11, 12].

Использование структурированных длительных физических комплексов длительностью не менее 12–15 нед демонстрирует улучшение выносливости, снижение астении, улучшение качества жизни пациентов получающих противоопухолевое лечение [13].



Рис. 1. Способ/механизм действия лечебной физкультуры в онкологии и отдельные потенциальные механизмы [10]

Fig. 1. Method/mechanism of action of physical therapy in oncology and some potential mechanisms [10]

В развитии и течении онкологического заболевания важную роль играет иммунная система, поэтому необходимо повышение защитных сил организма для предотвращения рецидива заболевания. Выявлено повышение функции иммунной системы при использовании умеренных физических нагрузок, обусловленное незначительным повышением гормонов стресса и их воздействием на иммунитет, при этом значительные и устойчивые повышения этих гормонов при интенсивных и длительных нагрузках наоборот могут оказывать вред [14].

В 2021 г. были опубликованы рекомендации ESPEN для специалистов, работающих с онкологическими пациентами (включая врачей, диетологов, нутриционистов и медсестер), касающиеся питания и метаболического контроля пациентов, а также более ранние работы, подтверждающие положительное влияние физической и психотерапевтической активности [7, 8].

Для достижения и сохранения ответа на противоопухолевое лечение пациенты с почечно-клеточным раком (ПКР) вынуждены получать иммунотерапию в течение нескольких месяцев, а иногда и лет. Улучшение результатов лечения привело к увеличению продолжительности жизни пациентов, которые сталкиваются с уникальными проблемами, связанными с новыми методами лечения и их неблагоприятными последствиями.

В связи с ростом интереса к физической реабилитации пациентов, получающих противоопухолевое лечение, а также в периоды ремиссии, мы представляем результаты исследования физической реабилитации у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих иммунотерапию. Цель — оценка эффективности применения физической реабилитации у пациентов с ПКР на фоне проведения иммунотерапии.

Материалы и методы

В исследование с 2021 по 2023 г. были включены пациенты с морфологически доказанным

ПКР, получавшие иммунотерапию ниволумабом или пембролизумабом, всего 102 пациента.

Данная работа представляет собой ретроспективное, сравнительное исследование оценки эффективности внедрения комплексных реабилитационных программ у пациентов с почечно-клеточным раком на фоне проведения иммунотерапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в контрольную группу получавших иммунотерапию и исследуемую группу получающих иммунотерапию на фоне физических методов реабилитации в рамках программы комплексной реабилитации.

В основной группе (n = 52) пациентам проводилась физическая реабилитация, контрольная группа (n = 50) не принимала участия в реабилитационной программе.

Исследование проводилось на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии клинической больницы № 1 АО «ГК «МЕДСИ».

Для оценки качества жизни использовались опросники EORTC QLQ C30 и EuroQol-5, утвержденные Европейской организацией исследования и лечения рака, из-за удобства использования, простоты и возможности динамической оценки качества жизни пациентов в различных параметрах.

Дополненный различными специализированными модулями (Опросник Качества Жизни EORTC QLQ-C30 дополняется специализированными модулями (включая «Утомление» (QLQ-FA12), «Духовное благополучие» (QLQ-SWB32) и «Качество жизни при метастазах в кости» (EORTC BM22)), опросник позволяет уточнить различные аспекты жизни пациентов при данной патологии. Использовалась русскоязычная версия этих модулей.

Результаты

В исследование было включено 102 пациента с морфологически доказанным ПКР, получавшие иммунотерапию ниволумабом или пембролизумабом.

Таблица 1. Проведенное лечение

Проводимая терапия	Основная группа (n = 52)		Контроль (n = 50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ниволумаб 400 мг 1 раз в 28 дней	36	69,2	38	76,0
Пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня	16	30,8	12	24,0

Table 1. Treatment regimens administered

Treatment Regimen	Intervention Group (n=52)		Control Group (n = 50)	
	Abs.	%	Abs.	%
Nivolumab, 400 mg every 28 days	36	69.2	38	76.0
Pembrolizumab, 400 mg every 42 days	16	30.8	12	24.0

Таблица 2. Морфологические группы

	Основная группа (n = 52)		Контроль (n = 50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Светлоклеточный	44	84,6	41	82,0
Папиллярный	4	7,7	4	8,0
Хромофобноклеточный	3	5,8	3	6,0
Уротелиальный	1	1,9	2	4,0

Table 2. Distribution of morphological subtypes

	Intervention Group (n=52)		Control Group (n = 50)	
	Abs.	%	Abs.	%
Clear Cell	44	84.6	41	82.0
Papillary	4	7.7	4	8.0
Chromophobe	3	5.8	3	6.0
Urothelial	1	1.9	2	4.0

Таблица 3. Характеристика групп пациентов

Характеристика	Значение (n = 102)
Пол, n (%)	
Мужчины	61 (59,9)
Женщины	41 (40,1)
Медиана возраста, лет	53,1
Стадия заболевания, n (%)	
I	22 (21,6)
II	11 (10,7)
III	28 (27,4)
IV	41 (40,2)
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	
G1	11 (10,8)
G2	74 (72,6)
G3	17 (16,6)
Баллы по шкале ECOG, n (%)	
0	38 (37,3)
1	54 (52,9)
≥ 2	10 (9,8)

Table 3. Patient characteristics

Characteristic	Value (n = 102)
Sex, n (%)	
Male	61 (59.9)
Female	41 (40.11)
Median age, years	53.1
Disease stage, n (%)	
I	22 (21.6)
II	11 (10.77)
III	28 (27.4)
IV	41 (40.2)
Tumor grade, n (%)	
G1	11 (10.8)
G2	74 (72.6)
G3	17 (16.6)
ECOG performance status, n (%)	
0	38 (37.3)
1	54 (52.9)
≥ 2	10 (9.8)

Терапию ниволумабом, 400 мг 1 раз в 28 дней, получили 74 пациента (72,5 %), терапию пембролизумабом, 400 мг 1 раз в 42 дня, получили 28 пациентов (27,5 %).

Физическая реабилитация включала ЛФК и дыхательную гимнастику. Проводился подбор комплекса упражнений после консультации врача-реабилитолога с учетом индивидуальных особенностей пациентов, сопутствующей патологии.

В программе физической реабилитации использовалась дыхательная гимнастика и комплексы упражнений низкой интенсивности. В течение дня занятия проводились 2–3 раза продолжительностью 10–15 мин в медленном темпе (число повторений — 4–6 раз). Также в комплекс входила непрерывная ходьба на беговой дорожке (скорость — 1 км/ч, угол накло-

на — 0°, продолжительность — 5–20 мин) три раза в неделю в течение 12 нед.

Эффективность реабилитационных комплексов оценивалась по совокупности данных: клинической эффективности внедрения реабилитационных программ, нежелательных явлений и качества жизни.

Оценка иммуноопосредованного противоопухолевого ответа проводилась по критериям iRECIST каждые шесть курсов лечения или при признаках клинического прогрессирования, оценка нежелательных явлений производилась по шкале CTCAE v5.0.

У большинства пациентов преобладал светлоклеточный вариант строения опухоли (83,3 %). Медиана наблюдения за пациентами составила 6 мес.

Таблица 4. Оценка эффекта иммунотерапии

Ответ на терапию, n (%)	Основная группа (n = 52)	Контрольная группа (n = 50)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	7 (13,5 %)	6 (12,0 %)
Стабилизация	30 (57,7 %)	26 (52,0 %)
Прогрессирование	16 (30,8 %)	18 (36,0 %)

Table 4. Treatment response to immunotherapy

Response to Therapy, n (%)	Intervention Group (n=52)	Control Group (n = 50)
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	7 (13.5 %)	6 (12.0 %)
Stable Disease (SD)	30 (57.7 %)	26 (52.0 %)
Progressive Disease (PD)	16 (30.8 %)	18 (36.0 %)

Таблица 5. Оценка жалоб пациентов с ПКР (n = 102) после лечения

Жалобы	Основная группа (n = 52)		Контрольная группа (n = 50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	24	45,7	25	50,0	> 0,05
Боли в костях	21	41,0	19	38,0	> 0,05
Одышка	19	36,3	23	46,1	< 0,05
Боли в спине и пояснице	21	41,0	22	44,1	> 0,05
Депрессия	12	24,1	8	28,6	< 0,05
Потеря массы тела	8	15,3	14	29,1	> 0,05
Повышение температуры тела	7	13,4	3	10,7	> 0,05

Table 5. Patient-reported symptoms after treatment (N=102)

Symptom	Intervention Group (n=52)		Control Group (n = 50)		p-value
	Abs.	%	Abs.	%	
Weakness	24	45.7	25	50.0	> 0.05
Bone pain	21	41.0	19	38.0	> 0.05
Dyspnea	19	36.3	23	46.1	< 0.05
Back/lumbar pain	21	41.0	22	44.1	> 0.05
Depression	12	24.1	8	28.6	< 0.05
Weight loss	8	15.3	14	29.1	> 0.05
Fever	7	13.4	3	10.7	> 0.05

Всего было включено 102 пациента с ПКР. Мужчины составили 59,9 % (61 пациент), женщины — 40,1 % (41 пациентка). Средний возраст — 53,1 года.

Высокая степень дифференцировки опухоли (G1) была у 11 пациентов (10,8 %), умеренно-дифференцированная (G2) — у 74 пациентов (72,6 %), низкодифференцированные опухоли (G3) были у 17 пациентов (16,6 %).

До начала иммунотерапии основные жалобы у всех пациентов были следующие: астения — у 24 пациентов (46,7 %) основной группы, и у 25 (50,0 %) — в группе контроля, боли в костях — у 20 (37,8 %) в основной группе и у 17 (34,1 %) — в группе контроля, костно-болевого синдром — у 20 пациентов (39,1 %) и 16 па-

циентов (32,1 %), снижение массы тела — у 9 пациентов (16,7 %) и 16 пациентов (32,1 %) соответственно, повышение температуры в основной группе было отмечено у 13,6 % в основной группе и в 11,8 % в группе контроля.

При оценке клинических проявлений заболевания в обеих группах было отмечено уменьшение симптомов на фоне проведения иммунотерапии.

Пациенты, включенные в программу реабилитации, показали значимые улучшения по сравнению с контрольной группой.

У пациентов основной группы (n = 52) с раком почки после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех

жалоб с достижением достоверности различий относительно боли в спине и пояснице (40,0 % и 16,7 %, $p < 0,05$), одышки (36,7 % и 13,3 %, $p < 0,05$) и депрессии (6,7 % и 26,7 %, $p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы ($n = 20$) с раком почки после проведенной стандартной терапии документировано минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей боли в спине и пояснице, одышки и депрессии.

Как представлено в табл. 5, на фоне проведенной терапии отмечалось достоверное снижение таких симптомов, как слабость (45,7 % и 50,0 %), одышка (36,3 % и 46,1 %) и депрессия (24,1 % и 28,6 %) в основной группе по сравнению с группой контроля.

Обсуждение

Вопрос реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями в настоящее время представляет большой интерес, в т. ч. и в связи с необходимостью получения длительного противоопухолевого лечения и сохранения трудоспособности и качества жизни пациентов. Многие исследования подтверждают необходимость проведения ЛФК на всех этапах лечения при онкологических заболеваниях [1].

В исследовании В. Guerçio и соавт. с включением 1218 пациентов, получающих системное противоопухолевое лечение, отмечено, что повышение физической активности статистически значимо улучшает переносимость лечения: при ежедневных физических упражнениях в течение получаса и более отмечается снижение тяжелой токсичности, связанной с лечением на 27 % [18]. Физические упражнения влияли также на увеличение общей выживаемости пациентов, при этом выживаемость без прогрессирования была на 20 % выше у пациентов с более высокой физической активностью.

Увеличение физической активности в сочетании с другими методами реабилитации определенно влияли на качество жизни пациентов, завершивших лечение [2].

Проведенный в 2020 г. метаанализ выявил, что при раке молочной железы увеличение физической активности пациенток снижает смертность от всех причин на 48 %, а смертность от онкологического заболевания — на 38 %. Также достоверное улучшение этих показателей отмечалось у пациентов с колоректальным раком (42 и 38 % соответственно) и раком предстательной железы (37–49 и 37 % соответственно) [17].

Данная работа демонстрирует позитивное влияние комплекса физической реабилитации на примере пациентов с неоперабельным или генерализованным почечнопочечным раком на фоне

стандартной иммунотерапии. Была проведена оценка качества жизни пациентов, получающих иммунотерапию с помощью специализированных опросников, а также влияния физической реабилитации.

Результаты исследования в целом подтверждают данные ранее проведенных в этом направлении исследований, однако единой программы комплексной реабилитации пациентов онкологического профиля в настоящее время не разработано.

С целью улучшения результатов противоопухолевого лечения и улучшения медицинской реабилитации необходима мультидисциплинарная команда с включением врача ЛФК и реабилитолога [1]. Это позволяет повысить качество жизни пациентов и уменьшить выраженность побочных действий в процессе лечения.

Заключение

Включение индивидуально подобранных комплексов физических нагрузок (ЛФК) и дыхательной гимнастики в программы комплексной реабилитации пациентов, получающих противоопухолевое лечение, позволяет восстановить работу дыхательной системы за счет улучшения легочной вентиляции, улучшает циркуляцию крови в области грудной клетки, профилактирует и уменьшает симптомы мышечной слабости на фоне длительного противоопухолевого лечения. Применение аэробных нагрузок улучшает переносимость иммунотерапии, повышает качество жизни и способствует уменьшению депрессии.

Дальнейшие исследования и применение комплексной реабилитации позволят улучшить результаты терапии. На основании уже имеющихся данных и существующих рекомендаций качественная лечебная физкультура может быть рекомендована пациентам с ПКР в процессе иммунотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом, протокол № 48 от 05.09.2025.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision).

The study protocol was approved by the Ethics Committee (Protocol No. 48, September 09, 2025).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусакова Е.В., Ткаченко Г.А. Комплексная реабилитация онкологических больных в условиях центра реабилитации многопрофильной больницы. *Кремль мед. Клин вестн.* 2021; (4): 120-6.-URL: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1595/1075>. [Gusakova E.V., Tkachenko G.A. Kompleksnaya reabilitatsiya onkologicheskikh bol'nykh v usloviyakh centra reabilitatsii mnogoprofil'noy bol'nicy. *Kremlin Medicine Journal.* 2021; (4): 120-6.-URL: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1595/1075> (In Rus)].
2. Степанова А.М. Комплексный подход к реабилитации онкологических больных. Москва: Диона. 2019; 74-81. [Stepanova A.M. Comprehensive approach to rehabilitation of cancer patients. Moscow: Diona. 2019; 74-81 (In Rus)].
3. Fiuza-Luces C., Valenzuela P.L., Castillo-García A., et al. Exercise benefits meet cancer immunosurveillance: implications for immunotherapy. *Trends Cancer.* 2021; 7(2): 91-3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.12.003>.
4. Hojman P., Gehl J., Christensen J.F., et al. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab.* 2018; 27(1): 10-21.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>.
5. Morishita S., Hamaue Y., Fukushima T., et al. Effect of exercise on mortality and recurrence in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2020; 19: 1534735420917462.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1534735420917462>.
6. Tamayo-Torres E., Garrido A., de Cabo R., et al. Molecular mechanisms of cancer cachexia. Role of exercise training. *Mol Aspects Med.* 2024; 99: 101293.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101293>.
7. Luo Z., Mei J., Wang X., et al. Voluntary exercise sensitizes cancer immunotherapy via the collagen inhibition-orchestrated inflammatory tumor immune microenvironment. *Cell Rep.* 2024; 43(6): 114697.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114697>.
8. Meyerhardt J.A., Heseltine D., Niedzwiecki D., et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2006; 24(22): 3535-41.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.0863>.
9. Richman E.L., Kenfield S.A., Stampfer M.J., et al. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res.* 2011; 71(11): 3889-95.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-3932>.
10. Sternfeld B., Weltzien E., Quesenberry C.P. Jr, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(1): 87-95.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0595>.
11. Gouez M., Pérol O., Pérol M., et al. Effect of acute aerobic exercise before immunotherapy and chemotherapy infusion in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: protocol for the ERICA feasibility trial. *BMJ Open.* 2022; 12(4): e056819.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056819>.
12. Baumann F.T., Jensen W., Berling-Ernst A., et al. Exercise therapy in oncology — the impact on quality of life and side effects. *Dtsch Arztebl Int.* 2024; 121(10): 331-7.-DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0038>.
13. Kessels E., Husson O., van der Feltz-Cornelis C.M. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 479-94.-DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s150464>.
14. Lavin-Pérez A.M., Collado-Mateo D., Mayo X., et al. Effects of high-intensity training on the quality of life of cancer patients and survivors: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 15089.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94476-y>.
15. Smith S.R., Zheng J.Y., Silver J., et al. Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective. *Disabil Rehabil.* 2020; 42(1): 8-13.-DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514662>.
16. Fairey A.S., Courneya K.S., Field C.J., et al. Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. *Cancer.* 2002; 94(2): 539-51.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.10244>.
17. Pirax E., Caty G., Aboubakar N., et al. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Med.* 2020; 8: 2050312120922657.-DOI: <https://doi.org/10.1177/2050312120922657>.
18. Guercio B.J., Zhang S., Ou F.S., et al. Associations of physical activity with survival and progression in metastatic colorectal cancer: Results from Cancer and Leukemia Group B (Alliance)/SWOG 80405. *J Clin Oncol.* 2019; 37(29): 2620-31.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01019>.

Поступила в редакцию / Received / 24.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 01.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анастасия Сергеевна Мочалова / Anastasiya S. Mochalova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>.

Светлана Евгеньевна Варламова / Svetlana E. Varlamova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6578-166X>.





© Е.Г. Бортникова^{1,2}, А.А. Крутов¹, Б.С. Каспаров^{1,4},
 М.В. Вагайцева^{1,3}, А.А. Джалилова¹, К.О. Кондратьева^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{1,4},
 Г.В. Зиновьев¹, Д.В. Ковлен⁵

Промежуточные результаты исследования особенностей проявлений фантомно-болевого синдрома у пациентов различного возраста после ампутации конечностей по поводу злокачественных новообразований

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena G. Bortnikova^{1,2}, Anton A. Krutov¹, Boris S. Kasparov^{1,4}, Margarita V. Vagaytseva^{1,3},
 Anastasia A. Dzhalilova¹, Kristina O. Kondrateva^{1,2}, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,4}, Grigory V. Zinovev¹,
 Denis V. Kovlen⁵

Interim Findings on Phantom Limb Pain Syndrome Features across Age Groups Following Limb Amputation for Malignancy

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²A.I. Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

³V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Фантомно-болевой синдром (ФБС) является распространенной проблемой у пациентов после ампутации конечностей. Описание в литературе фантомно-болевого синдрома представляет собой перечисление жалоб пациентов, не включая их систематизацию. Следует упомянуть, что в исследованиях патогенеза ФБС отмечается усиление жалоб пациентов при снижении функциональности коры головного мозга, что может происходить и вследствие возрастных изменений в центральной нервной системе.

Цель. Оценка взаимосвязи возраста пациента после ампутации конечностей на проявления ФБС и эффективности зеркальной терапии.

Материалы и методы. Полуструктурированное интервью. Методика — визуально-аналоговая шкала. Зеркальная терапия. Выборка: 45 пациентов после ампутации в связи со злокачественными новообразованиями костей, мягких тканей, кожи, находящихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Результаты. У пациентов 21–37 лет наблюдались боли неврологического характера. В возрасте 42–72 лет фантомная конечность ощущалась фрагментарно с нерезко выраженной болью. У пациентов 76–79 лет отмечались ощу-

Introduction. Phantom limb pain syndrome (PLP) is a common condition following limb amputation. Current literature typically describes patient complaints as a list of symptoms without systematic categorization. It should be noted that studies on PLP pathogenesis indicate that symptom severity increases with reduced cerebral cortex functionality, which can also occur due to age-related changes in the central nervous system.

Aim. To evaluate the relationship between patient age and PLP manifestations following limb amputation, and to assess the efficacy of mirror therapy.

Materials and Methods. The study employed semi-structured interviews and the Visual Analogue Scale (VAS). Mirror therapy was used as an intervention. The sample consisted of 45 patients who underwent amputation due to malignant neoplasms of bones, soft tissues, or skin, receiving treatment at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Results. 1. Patients aged 21–37 years reported neuropathic-type pain; 2. Patients aged 42–72 years experienced fragmentary phantom limb sensations with mild pain; 3. Patients aged 76–79 years reported various tactile sensations; 4. Analysis

щения прикосновений различного характера. Исследование выраженности ФБС в зависимости от возраста пациента: М (по ВАШ) = 5,844 балла, $r = -0,0821$, при $p = 0,05$ — взаимосвязь выраженности ФБС и возраста пациента не обнаружена. Результаты оценки эффективности терапии ФБС с помощью зеркальной обратной связи в зависимости от возраста пациента: М (среднее значение возраста) = 54,756 года; М (среднее значение результативности коррекции ФБС после первой процедуры) = 48,422 %, $r = -0,297$, при $p = 0,05$ — на уровне тенденции отмечается снижение результативности зеркальной терапии с увеличением возраста пациента.

Выводы. 1. В возрасте до 40 лет наблюдаются ощущения целостной фантомной конечности, в которой чувствуется боль, характеризующаяся резкостью, внезапностью. Кроме того, отмечается подвижность фантома. В возрасте от 40 лет фантом неподвижен, фрагментарен, в большей степени неприятными ощущениями оказываются не боли, а застывшее положение конечности. В старческом возрасте наблюдаются только единичные тактильные ощущения, чувство прикосновения к фантому. 2. Взаимосвязи между возрастом и выраженностью ощущений фантомной конечности не выявлено. Оценка по шкале ВАШ в любом возрасте может быть одинаковой по яркости. 3. На уровне тенденции отмечается отрицательная связь между возрастом пациентов с ФБС и эффективностью терапии зеркальной обратной связью.

Ключевые слова: фантомно-болевого синдром; ампутация конечностей; зеркальная терапия; возрастные особенности

Для цитирования: Бортникова Е.Г., Крутов А.А., Каспаров Б.С., Вагайцева М.В., Джалилова А.А., Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Зиновьев Г.В., Ковлен Д.В. Промежуточные результаты исследования особенностей проявлений фантомно-болевого синдрома у пациентов различного возраста после ампутации конечностей по поводу злокачественных новообразований. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 116-122.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2358>.

✉ Контакты: Вагайцева Маргарита Валерьевна, margopuma27@gmail.com; Бортникова Елена Геннадьевна, bortnik_78@mail.ru

Введение

«Фантомная боль — это интенсивное, разнообразное по характеру болевое ощущение, по сути своей являющееся патологической болью, утратившей свою сигнальную функцию и приобретшей форму длительной или постоянной болезни» [1].

Ампутации конечности по поводу злокачественных опухолей являются фактором повышенного риска развития фантомно-болевого синдрома (ФБС). По данным исследований, у онкологических больных наблюдаются симптомы ФБС: фантомная боль — 47,7 %, фантомные сенсорные расстройства — 90,7 %, боль в культе — 32 %. Исследования 2010 г. показали, что после ампутации по онкологическим показаниям разные фантомные симптомы и их сочетание имеют место фактически во всех случаях [2].

За период 2019–2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России ампутации конечности по поводу злокачественных опухолей произведены 143 пациентам, из

of PLP severity by age: mean VAS score = 5.844, correlation coefficient (r) = -0.0821 ; at $p = 0.05$, no statistically significant correlation was found; 5. Assessment of mirror therapy efficacy by age: mean patient age = 54.756 years; mean pain reduction after first session = 48.422 %, $r = -0.297$; at $p = 0.05$, a trend toward reduced efficacy with increasing age was observed.

Conclusion. 1. In patients under 40 years, sensations of a complete phantom limb are common, with pain characterized by sharp, sudden onset. Phantom mobility is also reported. In patients over 40, the phantom is typically immobile and fragmented, with the most distressing sensation being the fixed position rather than pain. In elderly patients, only isolated tactile sensations are observed; 2. No correlation was found between age and PLP severity intensity. VAS scores can be equally high across all age groups; 3. A negative trend was observed between patient age and mirror therapy efficacy.

Keywords: phantom limb pain syndrome; limb amputation; mirror therapy; age-related factors

For Citation: Elena G. Bortnikova, Anton A. Krutov, Boris S. Kasparov, Margarita V. Vagaytseva, Anastasia A. Dzhaliilova, Kristina O. Kondrateva, Tatiana Yu. Semiglazova, Grigory V. Zinovev, Denis V. Kovlen. Interim findings on phantom limb pain syndrome features across age groups following limb amputation for malignancy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 116-122.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2358>.

них: мужчин — 52 %, женщин — 48 %, детей до 19 лет — 7 %, молодых взрослых (19–35 лет) — 15 %, взрослых (35–55 лет) — 36 %, людей зрелого возраста (от 55 лет) — 42 %.

Клинические наблюдения показывают, что традиционное применение медикаментозной терапии имеет симптоматический эффект, при этом боль в культе сохраняется у 33,4 % пациентов, фантомная боль — у 5,7 %, фантомные сенсорные расстройства — у 14,7 % пациентов [3]. Исследования указывают на значимость применения психотерапевтических методов в комплексном лечении ФБС [4].

В период с 2022 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России внедрен мультидисциплинарный подход к лечению ФБС у пациентов со злокачественными образованиями после ампутации конечности. Проводится исследование с целью разработки комплексной программы коррекции ФБС у пациентов со злокачественными образованиями конечностей, которым выполнена ампутация.

Учитывая то, что коррекция ФБС у пациентов с ампутацией конечности в связи со злокачественными образованиями конечностей в пред- и послеоперационном периоде должна учитывать совокупность устойчивых индивидуально-личностных особенностей, одной из задач исследования стало изучение взаимосвязи возраста пациента и характеристики ложных ощущений.

Теории формирования фантомно-болевого синдрома

ФБС появляется в результате ампутации конечностей, в т. ч. по причине онкологических заболеваний. В 2010 г. D. Probstner с соавт. описали результаты исследования ФБС у онкологических больных, выборку составили 75 человек: 50 мужчин (66,7 %) и 25 женщин (33,3 %) в возрасте от 19 до 88 лет. Фантомную конечность ощущали 90 % больных, фантомные боли наблюдались у 46 %. То есть практически во всех случаях обнаруживался ФБС [2].

В литературе о фантомно-болевым синдроме упоминается еще в 1552 г. Амбруазом Паре [5]. С того времени ФБС изучался многими исследователями, но патогенетические механизмы до сих пор не уточнены.

На сегодняшний день рассматриваются две основные теории возникновения ФБС. Одной из этих концепций является периферическая. В результате разрушения нейронов, что неизбежно при ампутации, происходит дезорганизация взаимодействия периферии и головного мозга, при этом снижается тормозящее влияние коры на нейроны задних корешков. В дальнейшем происходит патологическое сращение сосудов и нервов с костями, и появляются невромы, которые усиливают стимуляцию нервной ткани в культе, при этом возбуждение в коре головного мозга достигает образования стойких очагов, провоцирующих фантомные боли [1].

Второй концепцией ФБС является предположение о сенсорной депривации, т. к. ампутация конечности приводит к значительному сокращению афферентных потоков в тактильной и кинестетической модальности. Утрата стимуляции нервных клеток извне приводит к их апоптозу. В чувствительной теменной коре представительство верхней конечности располагается в непосредственной близости от представительства лица, и после ампутации поступление входящей сенсорной информации в соответствующую область значительно сокращается, но возникающий риск апоптоза снижается, благодаря замещению сенсорной стимуляцией, приходящей в кору от лица. В клинической картине описанное смещение афферентации в теменной коре при ФБС проявляется в качестве тактильных ощущений

в фантомной конечности при прикосновении к лицу пациента [6]. Возможно, и сам синдром фантомной боли является способом предотвращения апоптоза. То есть, если афферентная информация не поступает, то мозг обращается к воспоминаниям, актуализируя их, как отмечал О. Петцль [7], рассматривая расстройство схемы тела. Таким образом, фантомная боль может быть типом соматосенсорной памяти [8, 9].

В соответствии с этой концепцией для лечения ФБС был предложен метод зеркальной зрительной обратной связи, примененный В.С. Рамачандраном, который описал механизм действия этого метода [6]. Зеркальная терапия направлена на причину ФБС вызывается несоответствием сенсорной памяти и зрительной обратной связи. Не имея никакой обратной связи от конечности, пациент начинает получать обратную связь от зрительного анализатора, создавая «сбой». Вследствие этого мозг отрицает увиденное, что приводит к уменьшению фантомных ощущений.

Кроме того, ФБС может проявиться вновь в различные периоды жизни человека, что связано с механизмами возникновения боли. Любое болевое ощущение сопровождается эмоциональной реакцией, которая сохраняется в долговременной памяти и актуализируется в дальнейшем при болевом синдроме, появившемся по любой другой причине. Эта эмоциональная реакция приобретает черты патологической доминанты [10, 11]. Хирургическая ампутация является сильным переживанием в связи с тем, что это калечащая операция, поэтому эмоциональная реакция, ее сопровождающая, особенно выражена.

Различные авторы отмечают в качестве проявлений фантомно-болевого синдрома зуд, тактильные и кинестетические ощущения, судороги, неподвижное положение фантомной конечности, также имеются отличия в ощущениях фантома после операции от дооперационного периода [12–14].

В МКБ 10 фантомно-болевым синдром подразделяется на болевую G54.6 и безболевою G54.7 форму. Этим ограничивается систематизации фантомных проявлений в литературе.

Следует также отметить, что Р.И. Меерович, рассматривая ФБС как нарушение схемы тела, указывал, что функциональное снижение коры приводит к усилению ложных ощущений [7]. То есть и возрастные изменения головного мозга могут отражаться на особенностях проявлений ФБС. С возрастом гаснет яркость представлений и снижается уровень такого функционального качества головного мозга как пластичность [6, 8, 9]. По той же причине возможно и уменьшение результативности психокоррекционных мероприятий в отношении ФБС.

Таким образом, одним из аспектов исследования ФБС у пациентов со злокачественными новообразованиями конечностей, которым выполнена ампутация, в предоперационном и раннем послеоперационном периоде является изучение особенностей проявления ФБС у пациентов разного возраста.

Цель исследования — оценка влияния возраста пациента после ампутации конечностей на проявления ФБС и эффективность зеркальной терапии.

Задачи исследования возрастного аспекта:

1. Описать качественные характеристики проявлений ФБС у пациентов разных возрастных групп.
2. Оценить количественные характеристики ФБС у пациентов различного возраста.
3. Исследовать эффективность психокоррекции ФБС с помощью зеркальной терапии у пациентов разного возраста.

Материалы и методы

Исследование проводится в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России на отделении злокачественных новообразований (ЗНО) костей и мягких тканей. В рамках представленных промежуточных результатов психодиагностика проводилась на вторые сутки после ампутации. Терапия зеркальной обратной связью проводилась в течение всего периода нахождения в стационаре, т. е. от 7 до 10 дней. Сравнивались показатели первоначальной реакции пациентов на зеркальную терапию.

Материал исследования. Выборку составили 45 пациентов с ампутацией верхней или нижней конечности в связи со злокачественным новообразованием в различных областях: ЗНО соединительной и мягких тканей нижней конечности, меланомы нижней конечности, включая область тазобедренного сустава, меланомы туловища, ЗНО коротких костей, ЗНО длинных костей.

В выборку вошли 21 женщина и 24 мужчины. Возраст — от 21 до 79 лет. Средний возраст — 54,76 ($\pm 15,2$) года. Пациентов молодого возраста от 21 до 42 в выборке было 12 человек, средний возраст — 33,3 ($\pm 6,4$) года; среднего возраста от 47 до 59 в выборке — 12 человек, средний возраст — 53,75 ($\pm 4,1$) года; пожилого возраста от 60 до 72 лет в выборке — 17 человек, средний возраст — 65,29 ($\pm 3,8$) года; старческого возраста от 76 до 79 лет в выборке — 4 человека, средний возраст — 77,25 ($\pm 1,3$) года.

Методы исследования. Для решения первой научно-исследовательской задачи использовался клинико-психологический метод полуструктурированного интервью пациента о жалобах. Пациент в свободной форме сообщал о своих

ощущения. Задавались вопросы, касающиеся характера проявлений ФБС, времени, частоты, выраженности.

Для решения второй и третьей научно-исследовательской задачи применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [15]. Оригинальное название: Visual Analogue Scale (VAS). Тип: шкала оценки. Назначение: предназначена для измерения интенсивности боли. Содержание: ВАШ представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см и расположенными на ней делениями через 1 см от 0 до 10, где 0 баллов — «отсутствие боли», а 10 баллов — «сильнейшая боль, какую можно только представить». Однако также по данной шкале оценивались безболевого ощущения, а именно насколько четко и ярко ощущается фантом. Для решения третьей научно-исследовательской задачи применялся метод терапии зеркальной обратной связью. Процедура проведения следующая: напротив здоровой конечности ставится зеркало таким образом, чтобы была визуальная иллюзия присутствия отсутствующей конечности. Пациенту предлагается совершать движения конечностью, что создает эффект того, что отсутствующая конечность свободно двигается, не причиняя боли или других неприятных ощущений [6, 16].

Статистические методы. Применялся коэффициент корреляции Пирсона для выявления взаимосвязи возраста пациентов и выраженности ФБС. Эффективность терапии ФБС с помощью зеркальной обратной связи оценивалась следующим образом: высчитывался процент результативности терапии, эти данные использовались для дальнейшего корреляционного анализа с возрастом пациентов.

Результаты

Результаты исследования качественного компонента проявлений ФБС у пациентов различного возраста показали, что 10 пациентов молодого возраста сообщали об ощущении целостности фантомной конечности, не отличающейся по ощущениям от дооперационного периода, пациенты могли двигать фантомной конечностью. Наблюдались сильные боли жгучего, стреляющего, резкого, скручивающего характера. Боли могли появляться в любое время суток.

Все пациенты до 72 лет сообщали о том, что фантомную конечность ощущают фрагментарно, в основном в области пятки, колена или иной части ноги или руки. В фантомной конечности наблюдались неприятные ощущения неясного характера. Часто особенно досаждающим было ощущение неподвижности фантомной конечности, находящейся в неудобном положении,

например, провисающей сквозь постель отсутствующей ноги пациента. Именно болевые ощущения в фантомной конечности отмечались реже, чем в предыдущей группе, и не были значительно выражены. Характеристика боли, которую давали пациенты, отличается меньшей резкостью, чем в группе молодых больных. Эти ощущения могли появляться с любой момент, чаще в вечернее, утреннее и ночное время.

По отчетам пациентов, чувствовалась та часть руки или ноги, к которой было ощущение прикосновения, например, «как будто нога стоит на металлической перекладине», ощущалась прохладная поверхность этой перекладины. Другая пациентка сообщала об ощущении «ползания по ноге мухи». Также было зафиксировано ощущение прикосновения к задней поверхности ноги металлических пружин кровати. Четвертая пациентка описывала, что чувствует прикосновение к пятке фантомной ноги простыней постели. Подвижность в конечности отсутствовала. Чаще ощущения проявлялись в вечернее время.

Результаты исследования взаимосвязи выраженности ФБС и возраста пациента. Был проведен корреляционный анализ статистическим методом Пирсона. Среднее значение возраста составляет 54,756 года; среднее значение выраженности болевых или безболевых ощущений по шкале ВАШ составляет 5,844 балла. Коэффициент корреляции Пирсона — $r = -0,0821$, при $p = 0,05$. Таким образом, связи выраженности ФБС с возрастом пациента не наблюдается.

Результаты оценки зависимости от возраста пациента эффективности терапии ФБС с помощью зеркальной обратной связи. Среднее значение возраста составляет 54,756 лет; среднее значение результативности ФБС после первой процедуры составляет 48,422 %. Коэффициент корреляции Пирсона — $r = -0,297$, при $p = 0,05$. Таким образом, взаимосвязь результативности терапии ФБС зеркальной обратной связью с возрастом пациента может быть отмечена только на уровне тенденции к отрицательной корреляции, обозначающей, что, чем старше пациент, тем меньше эффективность зеркальной терапии ФБС.

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что существуют значительные отличия в проявлениях ФБС в зависимости от возраста пациентов. С увеличением возраста больного ощущение фантома теряет в своей целостности, появляется большая его фрагментарность, болевые ощущения отходят на второй план, а на первый выходят неприятные ощущения неподвижного и неудобного положения фантомной конечности.

У пациентов старческого возраста остаются только тактильные ощущения, которые напоминают пациенту о фантоме. Фантом регрессирует от целостности к фрагментарности вплоть до единичных тактильных ощущений. Одним из предположений возникновения ФБС является сенсорная депривация, которая возникает в связи с утратой большого объема афферентной информации, поступающей в тактильной и кинестетической модальности. Интересно, что аналогичные нарушения возникают при повреждении зрительной системы. Без нарушения сознания у пациентов наблюдаются зрительные галлюцинации. Этот феномен нарушения восприятия впервые был описан в 1760 г. Charles Bonnet [17]. Ряд авторов ассоциирует основу зрительных галлюцинаций при этом синдроме с сенсорной депривацией [18]. Можно предположить, что с возрастом уменьшается потребность во внешней сенсорной стимуляции, поэтому ФБС в молодом возрасте проявляется целостно.

Что касается результатов, полученных по визуально-аналоговой шкале, то можно отметить, что эта процедура в большей степени отражает субъективную оценку собственных переживаний. Тогда отсутствие отличий между возрастными группами показывает, что в любом возрасте утрата конечности приводит к выраженным переживаниям вне зависимости от того, являются они болевыми или нет. Шкала ВАШ скорее демонстрирует отношение самого пациента к происходящему. В связи с этим только на уровне тенденции обнаруживается взаимосвязь между эффективностью зеркальной терапии и возрастом пациента. Переживания пациентов, связанные с утратой конечности, откладывают свой отпечаток на результативность психокоррекции, кроме того, здесь могут оказывать большое влияние и другие факторы, например, комплаенс и преморбидные черты личности пациентов.

Заключение

1. В молодом возрасте наблюдаются ощущения целостной фантомной конечности, в которой чувствуется боль, характеризующаяся резкостью, внезапностью. Кроме того, отмечается подвижность фантома. В среднем возрасте фантом неподвижен, фрагментарен, в большей степени неприятными ощущениями оказываются не боли, а застывшее положение конечности. В старческом возрасте наблюдаются только единичные тактильные ощущения, чувство прикосновения к фантому.

2. Взаимосвязи между возрастом и выраженностью ощущений фантомной конечности не выявлено. Оценка по шкале ВАШ в любом возрасте может быть одинаковой по яркости.

3. На уровне тенденции отмечается отрицательная связь между возрастом пациентов с ФБС и эффективностью терапии зеркальной обратной связью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 03 от 20.03.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 03, dated 20 March 2023). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Бортникова Е.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста;

Вагайцева М.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала;

Крутов А.А., Каспаров Б.С., Джалилова А.А. — сбор материала;

Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Зиновьев Г.В., Ковлен Д.В. — редактирование.

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

Authors' contributions

Bortnikova E.G. — study concept and design, data collection, manuscript drafting.

Vagaytseva M.V. — study concept and design, data collection.

Krutov A.A., Kasparov B.S., Dzhalilova A.A. — data collection.

Kondratyeva K.O., Semiglazova T.U., Zinovev G.V., Kovlen D.V. — editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы патологической боли. *Медицина неотложных состояний*. 2009; 2: 34-39. [Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K. Mechanisms of pathological pain. *Emergency Medicine*. 2009; 2: 34-39 (In Rus)].
- Probstner D., Thuler L.C.S., Ishikawa N.M., et al. Phantom limb phenomena in cancer amputees. *Pain Practice*. 2010; 10(3): 249-256.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00340.x>.
- Vadalouca A., Raptis E., Moka E., et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comparative review of the current literature. *Pain Practice*. 2012; 12 (3): 219-151.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00485.x>.
- Ганпанцурова О.Б., Помагаева А.Н. Фантомные боли как психологический феномен. *Смалта, Теоретико-методологические аспекты психологии и других наук о человеке*. 2019; 2: 11-15. [Ganpanturova O.B., Pomagaeva A.N. Phantom pains as a psychological phenomenon. *Smalt, Theoretical and Methodological Aspects of Psychology and Other Human Sciences*. 2019; 2: 11-15 (In Rus)].
- Паре А. О создании и превосходстве медицины и хирургии: пер. со старофранцузского Е.Е. Бергер. Интеллектуальные традиции в прошлом и настоящем. Издательство: Институт всеобщей истории РАН. 2014; 2: 28-29. [Pair A. On the creation and superiority of medicine and surgery: trans. translated from Old French by E.E. Berger. Intellectual traditions in the past and present. Publishing house: Institute of General History of the Russian Academy of Sciences. 2014; 2: 28-29 (In Rus)].
- Рамачандран В.С. Мозг рассказывает. Что делает нас людьми. Карьера Пресс. 2014; 422. [Ramachandran V. S. The brain tells. What makes us human. Career Press. 2014; 422 (In Rus)].
- Меерович Р.И. Расстройства «Схемы тела» при психических заболеваниях. Ленинград: Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт. 1948: 308.-URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005838758>. [Meerovich R.I. Disorders of the "Body schema" in mental illness. Leningrad: Leningrad Sanitary and Hygienic Medical Institute. 1948: 308.-URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005838758> (In Rus)].
- Flor H., Birbaumer N. Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000; 13(5): 561-564.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00001503-200010000-00013>.
- Flor H. Phantom limb pain: characteristics, causes and treatment. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 182-189.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00074-1).
- Давыдов А.Т., Тюкавин А.И., Резванцев М.В., et al. Фантомная боль, роль и место различных методов лечения фантомно-болевого синдрома. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12(1): 35-58. [Davydov A.T., Tyukavin A.I., Rezvantsev M.V., et al. Phantom pain, the role and place of various methods of treating phantom pain syndrome. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014; 12(1): 35-58. (In Rus)].
- Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство. М: Медицина. 1997; 351. [Kryzhanovsky G.N. General pathophysiology of the nervous system: a guide. M: Medicine. 1997; 351 (In Rus)].
- Rasulic L., Ivanovic S., Bascarevic V., et al. Phantom pain and posttraumatic pain conditions. *Acta Chir. Iugosl*. 2004; 51(4): 71-80.-DOI: <https://doi.org/10.2298/aci0404069r>.
- Reinersmann A., Haarmeyer G.S., Blankenburg M., et al. Comparable disorder of the body schema in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) and phantom pain. *Schmerz*. 2011; 25(5): 558-629.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00482-011-1048-x>.

14. Wolff A., Vanduyhoven E., Maarten van Kleef, et al. Phantom pain. *Pain Pract.* 2011; 11(4): 403-13.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00454.x>.
15. Reips U.-D. Web-based methods. Handbook of multimethod measurement in psychology Ed. by M. Eid & E. Diener. Washington, DC: American Psychological Association. 2006; 73-85.-DOI: <https://doi.org/10.1037/11383-006>.
16. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зрительная обратная связь — зеркальная терапия в нейрореабилитации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 4.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zritel'naya-obratnaya-svyaz-zerkalnaya-terapiya-v-neyroreabilitatsii> (19.08.2025). [Nazarova M.A., Piradov M.A., Chernikova L.A. Visual feedback — mirror therapy in neurorehabilitation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2012; 4.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zritel'naya-obratnaya-svyaz-zerkalnaya-terapiya-v-neyroreabilitatsii> (08/19/2025) (In Rus)].
17. Pang L. Hallucinations experienced by visually impaired: Charles Bonnet syndrome. *Optom Vis Sci.* 2016; 93(12): 1466-1478.-DOI: <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000959>
18. Vale TC, Fernandes LC, Caramelli P. Charles Bonnet syndrome: characteristics of its visual hallucinations and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72(5): 333-336.-DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140015>.

Поступила в редакцию / Received / 22.04.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Елена Геннадьевна Бортникова / Elena G. Bortnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-5280>; eLibrary SPIN: 5909-6207; Author ID: 625241.

Маргарита Валерьевна Вагайцева / Margarita V. Vagaytseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5804-9888>; eLibrary SPIN: 9164-2720.

Антон Андреевич Крутов / Anton A. Krutov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4504-4974>; eLibrary SPIN: 5006-2345.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>; eLibrary SPIN: 1789-1260.

Анастасия Андреевна Джалилова / Anastasia A. Dzhaililova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3465-8896>.

Кристина Орхановна Кондратьева / Kristina O. Kondrateva / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>; eLibrary SPIN: 8095-9896.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; eLibrary SPIN: 9773-3759.

Григорий Владимирович Зиновьев / Grigory V. Zinovev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>; eLibrary SPIN: 3883-1380; Author ID (Scopus): 57215858104.

Денис Викторович Ковлен / Denis V. Kovlen / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>; eLibrary SPIN: 6002-2766.





© А.И. Муртазин¹, Е.В. Преображенская^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, Н.П. Митин³,
 С.Н. Алексахина¹, А.Д. Шестакова¹, А.О. Иванцов¹, А.Р. Венина¹, П.И. Кайдун¹,
 Д.В. Михеев¹, С.М. Ергян¹, Р.И. Юрин¹, Н.Е. Левченко¹, Н.В. Хандогин¹, О.Ю. Мамонтов¹,
 О.О. Лопушанская¹, Е.В. Левченко¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Чувствительность тканевых эксплантов *KRAS*-мутированных карцином легкого к комбинированному воздействию ингибиторов киназы MEK (траметиниб) и аутофагии (гидроксихлорохин)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Azat I. Murtazin¹, Elena V. Preobrazhenskaya^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Nikolay P. Mitin³,
 Svetlana N. Aleksakhina¹, Anna D. Shestakova¹, Alexandr O. Ivantsov¹, Aigul R. Venina¹,
 Polina I. Kaidun¹, Dmitriy V. Mikheev¹, Stepan M. Ergnjan¹, Roman I. Yurin¹, Nikita E. Levchenko¹,
 Nikolay V. Khandogin¹, Oleg Yu. Mamontov¹, Olga O. Lopushanskaya¹, Evgeny V. Levchenko¹,
 Evgeny N. Imyaninov^{1,2}

Sensitivity of *KRAS*-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer to a Combination of MEK Kinase Inhibitor (Trametinib) and Autophagy Inhibitor (Hydroxychloroquine) in a Tissue Explant Model

¹N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Мутации в гене *KRAS* выявляются примерно в 15–30 % случаев аденокарцином легкого, однако до сих пор разработать таргетное лечение этой крупной категории рака легкого не удавалось (за исключением новообразований с мутацией p.G12C). Перспективным направлением терапии данной категории опухолей предполагается ингибирование киназы MEK, ключевого участника сигнального каскада, индуцируемого белками семейства RAS. Тем не менее, применение ингибиторов MEK в монорежиме не приводит к терапевтическому эффекту, так как клетки адаптируются к данному воздействию посредством запуска механизма аутофагии.

Цель. Исследовать эффективность комбинации ингибитора MEK траметиниба и ингибитора аутофагии гидроксихлорохина для терапии немелкоклеточного рака легкого с мутациями в гене *KRAS* с использованием модели тканевых эксплантов.

Материалы и методы. В исследование был включен материал 38 первичных хемонаивных карцином легкого. Полученные из операционного материала тканевые экспланты опухолей инкубировались на протяжении 48 ч в питательной среде с добавлением траметиниба и/или гидроксихлорохина в различных концентрациях. Эффективность

Introduction. *KRAS* mutations are identified in approximately 15–30 % of lung adenocarcinomas. However, developing effective targeted therapies for this major subset of lung cancer has remained challenging, with the exception of tumors with the *KRAS* p.G12C mutation. Inhibition of MEK kinase, a key component of the RAS-driven signaling cascade, represents a promising therapeutic strategy for these tumors. Nevertheless, MEK inhibitor monotherapy has shown limited efficacy, as cancer cells adapt to this intervention by activating autophagy.

Aim. To investigate the efficacy of combining the MEK inhibitor trametinib with the autophagy inhibitor hydroxychloroquine for treating non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring *KRAS* mutations, using a patient-derived explant culture model.

Materials and Methods. The study utilized tissue samples from 38 chemo-naïve, surgically resected lung carcinomas. Tumor explants generated from this material were incubated for 48 hours in a culture medium supplemented with trametinib and/or hydroxychloroquine at various concentrations. Treatment efficacy was assessed via immunohistochemical (IHC)

лекарственного воздействия оценивалась посредством иммуногистохимического анализа уровня фосфорилирования ERK (отражает активность MEK-киназы) и каспазы-3 (маркер апоптоза). По результатам морфологической оценки жизнеспособности и качества опухолевых эксплантов, в итоговый анализ чувствительности к препаратам был включен 21 образец, шесть из которых имели мутации в гене *KRAS*.

Результаты. Снижение уровня p-ERK наблюдалось во всей выборке при воздействии комбинации траметиниба и гидроксихлорохина в концентрациях 20 и 25 мкМ соответственно ($p = 0,005$). Эффект был в большей степени выражен в эксплантах с мутациями *KRAS* ($p = 0,006$), чем в опухолях без мутаций или с другими генетическими драйверными событиями. Значимые изменения экспрессии маркера апоптоза c-Casp3 не были обнаружены.

Выводы. Комбинированное воздействие траметиниба и гидроксихлорохина приводит к снижению активности киназы MEK в клетках опухолей легкого с мутациями в гене *KRAS*.

Ключевые слова: рак легкого; таргетная терапия; мутация; *KRAS*; траметиниб; гидроксихлорохин

Для цитирования: Муртазин А.И., Преображенская Е.В., Иевлева А.Г., Митин Н.П., Алексахина С.Н., Шестакова А.Д., Иванцов А.О., Венина А.Р., Кайдун П.И., Михеев Д.В., Ергян С.М., Юрин Р.И., Левченко Н.Е., Хандогин Н.В., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н. Чувствительность тканевых эксплантов *KRAS*-мутированных карцином легкого к комбинированному воздействию ингибиторов киназы MEK (траметиниб) и аутофагии (гидроксихлорохин). *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 123-133.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2403

✉ Контакты: Муртазин Азат Инзирович, azat.murtazin@gmail.com

Введение

Рак легкого занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний [1]. Примерно 70 % новых случаев рака легкого диагностируется на этапе местнораспространенного процесса либо метастатической стадии заболевания, что требует назначения паллиативной системной лекарственной терапии [2]. Стандарты обследования больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) включают молекулярно-генетическое тестирование биопсийного либо операционного опухолевого материала на онкогенные драйверные мутации и перестройки (*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *MET*, *ERBB2*, *RET*, *ROS1*, *KRAS* и *NTRK1/2/3*) для определения показаний к таргетной терапии [3–5]. Наиболее часто при НМРЛ обнаруживаются мутации в гене *KRAS* (15–30 %). Они приводят к гиперактивации сигнального каскада MAPK, регулирующего пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [6]. Присутствие мутаций *KRAS* ассоциировано с длительным стажем курения, высокой общей мутационной нагрузкой в опухоли и повышенным уровнем экспрессии PD-L1 [7, 8]. Эти факторы обуславливают выраженный ответ на иммунотерапию у данной подгруппы пациентов [8–10]. Попыт-

analysis of phosphorylated ERK levels, reflecting MEK kinase activity, and caspase-3 levels, as a marker of apoptosis. Based on morphological assessment of explant viability and quality, 21 samples were included in the final drug sensitivity analysis, six of which carried *KRAS* mutations.

Results. A significant decrease in p-ERK levels was observed across the entire sample cohort following treatment with the combination of trametinib (20 μ M) and hydroxychloroquine (25 μ M) ($p = 0.005$). This suppressive effect was more pronounced in explants with *KRAS* mutations ($p = 0.006$) compared to tumors without mutations or with other genetic driver events. No significant changes in the expression of the apoptosis marker c-Casp3 were detected.

Conclusion. The combination of trametinib and hydroxychloroquine effectively reduces MEK kinase activity in lung tumor cells with *KRAS* mutations.

Keywords: lung cancer; targeted therapy; mutation; *KRAS*; trametinib; hydroxychloroquine

For Citation: Azat I. Murtazin, Elena V. Preobrazhenskaya, Aglaya G. Iyevleva, Nikolay P. Mitin, Svetlana N. Aleksakhina, Anna D. Shestakova, Alexandr O. Ivantsov, Aigul R. Venina, Polina I. Kaidun, Dmitriy V. Mikheev, Stepan M. Erganian, Roman I. Yurin, Nikita E. Levchenko, Nikolay V. Khandogin, Oleg Yu. Mamontov, Olga O. Lopushanskaya, Evgeny V. Levchenko, Evgeny N. Imyanitov. Sensitivity of *KRAS*-mutated non-small cell lung cancer to a combination of MEK kinase inhibitor (trametinib) and autophagy inhibitor (hydroxychloroquine) in a tissue explant model. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 123-133.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2403

ки разработки таргетной терапии для НМРЛ с мутациями *KRAS* не так давно привели к одобрению специфических ингибиторов, активных в отношении опухолей с одним из типов замен в гене *KRAS* — p.G12C [11]. Вместе с тем данные препараты продемонстрировали умеренную эффективность в сравнении с ингибиторами других мутированных киназ [12].

Еще одна стратегия терапии *KRAS*-мутированных опухолей — это инактивация киназы MEK, одной из финальных мишеней каскада MAPK. Монотерапия ингибиторами MEK показала минимальный эффект в клинических испытаниях, однако комбинированное воздействие на MEK и другие ключевые компоненты патогенеза НМРЛ представляются перспективным направлением улучшения результатов лечения. В опухолях с мутацией *KRAS* происходит активация аутофагии — процесса, позволяющего перерабатывать клеточные компартменты для текущих нужд опухоли, адаптироваться к опухолевому микроокружению и избегать влияния иммунного противоопухолевого надзора [13]. В связи с этим осуществляются попытки комбинирования ингибиторов RAS-каскада и гидроксихлорохина в качестве ингибитора аутофагии [14]. Такой подход позволяет избежать развития резистентности к ингибиторам MEK, опосредованной

процессами аутофагии [15, 16]. В настоящий момент уже инициировано клиническое исследование I фазы по изучению комбинации ингибитора MEK траметиниба и гидроксихлорохина у пациентов с *KRAS*-мутированным раком поджелудочной железы [17].

Один из перспективных подходов для изучения новых возможностей противоопухолевой терапии — применение трехмерных (3D) *ex vivo* моделей, в частности тканевых опухолевых эксплантов [18–20]. Они представляют собой тонкие срезы (300–500 мкм) живой ткани, помещенные в питательную среду [21]. В числе преимуществ данной методики выделяют сохранность архитектуры ткани и основных биологических характеристик опухоли на период эксперимента, а также равномерное проникновение лекарственного средства в срезы [22]. Ограничением при использовании эксплантов можно считать их короткую (48–72 ч) жизнеспособность. Целью настоящего исследования стала апробация комбинированного воздействия траметиниба и гидроксихлорохина на модели опухолевых эксплантов НМРЛ с разным статусом драйверных генетических изменений.

Материалы и методы

Получение эксплантов опухолевой ткани производилось по стандартным протоколам с модификациями (рис. 1) из образцов операционного материала верифицированного немелкоклеточного рака легкого у пациентов, которым ранее не проводилась специализированная лекарственную либо лучевая терапия [21, 23]. Тканевые экспланты были получены от 38 пациентов, проходивших хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с февраля 2022 по апрель 2023 г. По результатам патоморфологической оценки жизнеспособности и

клеточного состава полученных эксплантов, 21 образец из 38 был включен в анализ чувствительности к тестируемым препаратам. Средний возраст пациентов-доноров опухолевого материала составил $61 \pm 10,6$ года; 47,6 % образцов (10 из 21) получены от женщин. Всем пациентам было выполнено удаление соответствующей доли легкого (лобэктомия) с систематической медиастинальной лимфодиссекцией. У всех пациентов получено информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научно-исследовательских и научно-практических целях.

Измельчение образцов опухолевой ткани выполнялось механическим путем, с помощью лезвия и далее на аппарате McIlwain Tissue Chopper на более мелкие фрагменты толщиной около 400 мкм. Несколько крупных фрагментов помещались во флакон с раствором формалина для дальнейшего общего патоморфологического (визуальная оценка качества препарата, представленность опухолевой ткани и оценка полей некроза) и молекулярно-генетического исследований с целью определения драйверных мутаций и перестроек в генах *KRAS*, *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *HER2*, *ROSI*, *NTRK*. Генетическое тестирование проводилось согласно ранее описанным протоколам [24–27].

Полученные срезы опухоли раскладывали в 24-луночный планшет для культивирования тканей. Клетки культивировались в питательной среде на основе EpiCult-C Basal Medium с добавлением раствора гидрокортизона, 2 mM L-глутамина и антибиотиков. В каждую лунку помещался 1 мл общего объема раствора, содержащего питательную среду и тестируемые препараты в различных концентрациях: траметиниб, ингибитор MEK1/2, и/или гидроксихлорохин, терапевтический ингибитор аутофагии (концентрации исследуемых препаратов во всех

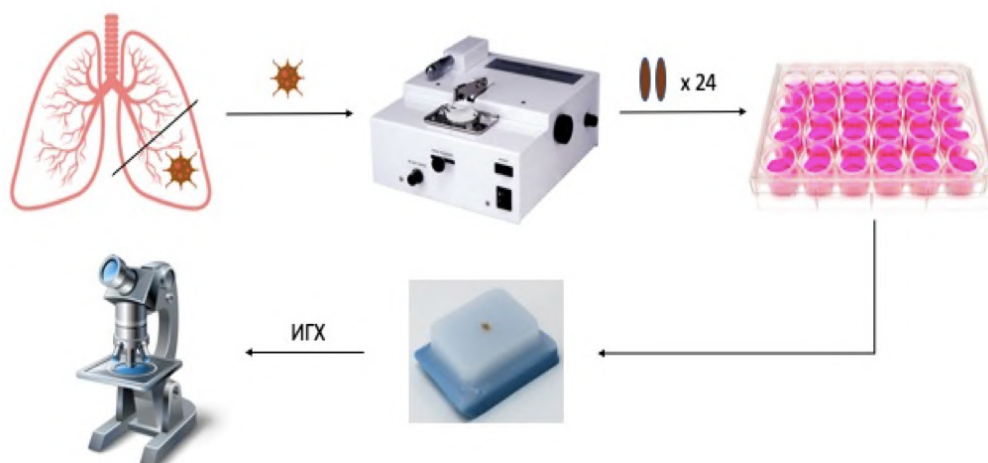


Рис. 1. Схема получения и анализа тканевых эксплантов. ИГХ — иммуногистохимический анализ
Fig. 1. Schematic workflow for the generation and analysis of tissue explants. IHC —immunohistochemistry

Таблица 1. Схема внесения тестируемых препаратов в планшеты для инкубации опухолевых эксплантов

	1	2	3	4	5	6
A	T, 20 мкМ	T, 20 мкМ	T, 2,5 мкМ	T, 2,5 мкМ	К № 1	К № 2
B	ГХ, 25 мкМ	ГХ, 25 мкМ	ГХ, 12,5 мкМ	ГХ, 12,5 мкМ	К № 3	К № 4
C	T, 20 мкМ + ГХ, 25 мкМ	T, 20 мкМ + ГХ, 25 мкМ	T, 20 мкМ + ГХ, 12,5 мкМ	T, 20 мкМ + ГХ, 12,5 мкМ	К № 5	К № 6
D	T, 2,5 мкМ + ГХ, 25 мкМ	T, 2,5 мкМ + ГХ, 25 мкМ	T, 2,5 мкМ + ГХ, 12,5 мкМ	T, 2,5 мкМ + ГХ, 12,5 мкМ	К № 7	К № 8

T — траметиниб; ГХ — гидроксихлорохин; К — контроль.

Table 1. The scheme of adding test drugs into a plate for tumor explants incubation

	1	2	3	4	5	6
A	T, 20 μmol	T, 20 μmol	T, 2,5 μmol	T, 2,5 μmol	C № 1	C № 2
B	HCQ, 25 μmol	HCQ, 25 μmol	HCQ, 12,5 μmol	HCQ, 12,5 μmol	C № 3	C № 4
C	T, 20 μmol + HCQ, 25 μmol	T, 20 μmol + HCQ, 25 μmol	T, 20 μmol + HCQ, 12,5 μmol	T, 20 μmol + HCQ, 12,5 μmol	C № 5	C № 6
D	T, 2,5 μmol + HCQ, 25 μmol	T, 2,5 μmol + HCQ, 25 μmol	T, 2,5 μmol + HCQ, 12,5 μmol	T, 2,5 μmol + HCQ, 12,5 μmol	C № 7	C № 8

T — trametinib; HCQ — hydroxychloroquine; C — control group.

лунках представлены в табл. 1). Лунки столбцов 5 и 6 не содержали лекарственных препаратов (внутренний экспериментальный контроль).

Выбор концентраций препаратов был основан на экспериментальных работах на клеточных линиях *KRAS*-мутированных опухолей [14, 28], а также инструкции по применению препарата траметиниб (*trametinib*). Планшеты с тканевыми эксплантами культивировались в условиях инкубатора на вортексе при 5 % CO₂ и температуре 37 °C. После культивирования в течение 48 ч из эксплантов изготавливались патоморфологические препараты по стандартной методике. Для каждого экспланта было приготовлено гистологическое стекло с окраской гематоксилин-эозином и два иммуногистохимических препарата. ИГХ-окрашивание для исследования проводили с использованием антител Phospho-ERK1/ERK2 (Thr185, Tyr187) (#44-680G, ThermoFisher, USA) и anti-cleaved Caspase 3 (#9579S; Cell Signaling Technology, USA).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования выполнял квалифицированный врач-патологоанатом, «ослепленный» в отношении молекулярно-генетического статуса образцов. Обработка данных проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2010 и R версии 4.0.3. Парные сравнения выполнялись при помощи критерия Вилкоксона.

Результаты

Первичный патоморфологический анализ всей коллекции препаратов тканевых эксплантов после лекарственного воздействия (n = 38) включал расчет примерной доли жизнеспособной

опухоли и степени некротических изменений (в процентах) в каждом образце (рис. 2). Средний уровень некроза в контрольных эксплантах (без воздействия лекарственных препаратов) составил 9,4 % ± 7,48. 17 образцов были исключены из дальнейшего исследования по причине низкой относительной доли (менее 10 %) опухолевых клеток в полученных тканевых эксплантах (n = 8), наличия выраженных некротических изменений (50 % и более) (n = 2) или по совокупности этих причин (n = 7). В итоговый анализ включены данные по 21 образцу операционного материала злокачественных опухолей легкого.

Исследуемая коллекция опухолей легкого была представлена аденокарциномами (15/21, 71,4 %) и плоскоклеточными карциномами (6/21, 28,6 %). Пять случаев из шести у пациентов с плоскоклеточным раком были ассоциированы с курением («стаж» курения 40 лет и более), при этом среди пациентов с аденокарциномой легкого связь с курением достоверно наблюдалась лишь в трети (пять из 15) случаев (20–40 лет табакокурения).

Мутации в гене *KRAS* были обнаружены в шести случаях, в гене *EGFR* — в пяти случаях, еще две опухоли содержали транслокации *RET* и *ROS1* соответственно. Из шести образцов плоскоклеточного рака легкого лишь один имел драйверную мутацию (в гене *KRAS*), при этом среди образцов аденокарциномы легкого мутации и перестройки выявлены в 12 из 15 случаев.

Ингибирование киназы MEK под воздействием применяемых препаратов и их комбинаций *in vitro* оценивалось посредством иммуногистохимической детекции белка p-ERK. В ходе активации сигнального пути MAPK наибольшая

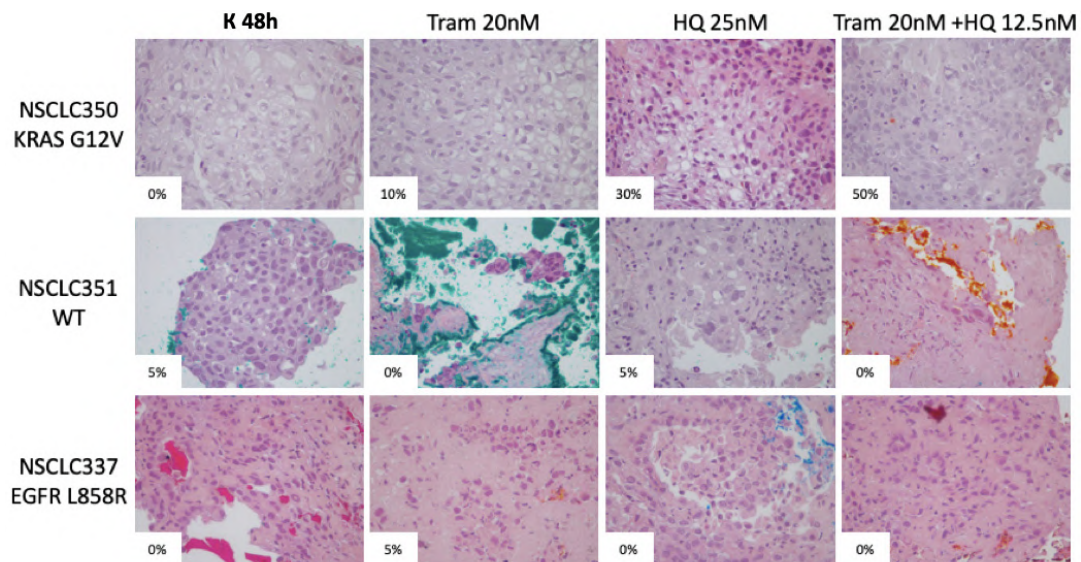


Рис. 2. Реакция тканевых эксплантов NSCLC350 (*KRAS p.G12V*), NSCLC351 (без мутаций) и NSCLC337 (*EGFR p.L858R*) на воздействие препаратами траметиниб (20 μ M), гидроксихлорохин (25 μ M) и их комбинации, анализ уровня некроза (указан в процентах; окраска: гематоксилин-эозин, $\times 40$). По сравнению с контролем без лекарственного воздействия, в образце NSCLC350 с мутацией *KRAS* отмечен повышенный уровень некротических изменений в лунках с гидроксихлорохином (25 μ M) и комбинацией лекарственных препаратов, в отличие от NSCLC351 (без мутаций) и NSCLC337 (мутация *EGFR L858R*), где подобные изменения не выявлены

Fig. 2. The reaction of NSCLC350 (*KRAS p.G12V*), NSCLC351 (without alterations) and NSCLC337 (*EGFR p.L858R*) tissue explants to the effects of trametinib (20 μ M), hydroxychloroquine (25 μ M) and their combinations, necrosis level analysis (indicated in percentage; H&E, $\times 40$). Compared to untreated controls, the *KRAS*-mutant NSCLC350 sample showed increased necrosis with hydroxychloroquine (25 μ M) and combination treatment, while no significant changes were observed in NSCLC351 (without alterations) and NSCLC337 (*EGFR L858R* mutation)

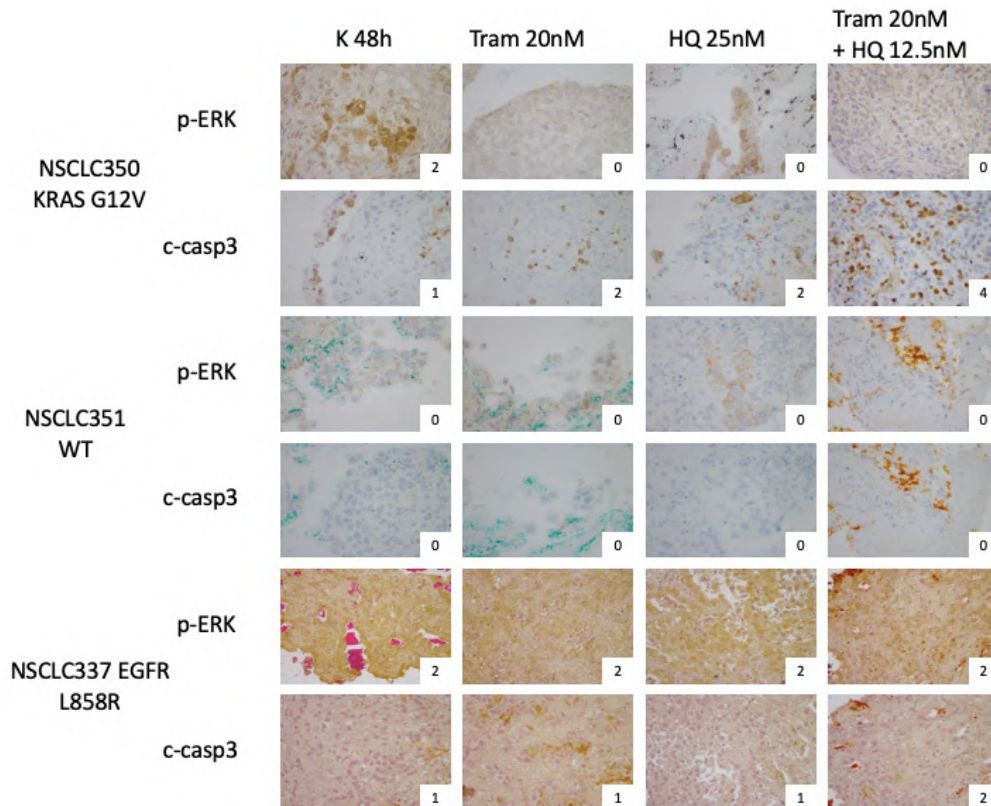


Рис. 3. Реакция тканевых эксплантов NSCLC350 (*KRAS p.G12V*), NSCLC351 (без мутаций) и NSCLC337 (*EGFR p.L858R*) на воздействие препаратами траметиниб (20 μ M), гидроксихлорохин (25 μ M) и их комбинации, ИГХ-анализ экспрессии p-ERK (в ядре, от 0 до 3 баллов) и c-Casp3 (в ядре и цитоплазме, от 0 до 6 баллов) ($\times 40$). По сравнению с контролем без лекарственного воздействия, в образце NSCLC350 с мутацией *KRAS* отмечено снижение экспрессии p-ERK и повышение уровня c-Casp3 в лунках с траметинибом (20 μ M), гидроксихлорохином (25 μ M) и комбинацией лекарственных препаратов, в отличие от образцов NSCLC351 (без мутаций) и NSCLC337 (мутация *EGFR L858R*), где подобные изменения не выявлены

Fig. 3. The reaction of NSCLC350 (*KRAS p.G12V*), NSCLC351 (without alterations) and NSCLC337 (*EGFR p.L858R*) tissue explants to the effects of trametinib (20 μ M), hydroxychloroquine (25 μ M) and their combinations, IHC analysis of p-ERK expression (in nucleus, 0–3 scoring) and c-Casp3 (in nucleus and in cytoplasm, 0–6 scoring) ($\times 40$). Compared to untreated controls, the *KRAS*-mutant NSCLC350 sample exhibited suppressed p-ERK expression and elevated c-Casp3 levels in wells with trametinib (20 μ M), hydroxychloroquine (25 μ M) and the drug combination. These changes were not observed in the NSCLC351 (without alterations) and NSCLC337 (*EGFR L858R* mutation)

концентрация белка ERK наблюдается в ядре, где он служит в качестве фактора транскрипции множества генов, участвующих в пролиферации, ингибировании апоптоза и дифференцировке клеток [29–30]. В связи с этим иммуногистохимически оценивалось именно ядерное окрашивание p-ERK. В качестве маркера для оценки выраженности апоптоза служила детекция белка каспазы-3 (с-Casp3). Как известно, на ранних этапах активации после выхода из митохондрий каспаза-3 фиксируется в цитоплазме и далее перемещается в клеточное ядро, поэтому в равной степени учитывалось и цитоплазматическое, и ядерное окрашивание с-Casp3 [31].

При интерпретации результатов иммуногистохимического анализа микропрепаратов опухолевых эксплантов, фиксированных в формалине и залитых в парафиновые блоки, окрашенных на маркеры p-ERK и с-Casp3 (рис. 3), оценивалась экспрессия данных молекул отдельно в ядре (от 0 до 3 баллов) и в цитоплазме (от 0 до 3 баллов); при этом в случае детекции p-ERK изучалась только ядерная экспрессия. С учетом дублирования каждой лунки выводился средний арифметический показатель исходя из балльной оценки для каждой концентрации исследуемых лекарственных препаратов (либо контроля) и их комбинаций (табл. 1П, прил.).

Изолированное воздействие траметиниба в концентрации 20 мкМ ассоциировалось со снижением фосфорилирования ERK в опухолевых эксплантах с драйверными мутациями и транслокациями ($n = 12$, $p = 0,02$) (табл. 2). Значимого влияния изолированного применения траметиниба в концентрации 2,5 мкМ или гидроксихлорохина (12,5 либо 25 мкМ) на уровень pERK не зарегистрировано.

Анализ воздействия комбинации препаратов показал снижение экспрессии pERK во всей выборке при использовании высоких концентраций двух ингибиторов (Т, 20 мкМ + ГХ, 25 мкМ) ($n = 21$, $p = 0,005$). Среди опухолей с разным мутационным статусом наиболее выраженный эффект наблюдался в группе эксплантов с мутацией *KRAS* ($n = 6$, $p = 0,006$). При сравнении уровня фосфорилирования ERK между группами эксплантов с мутацией *KRAS*, инкубированных с траметинибом (20 мкМ) и с комбинацией (Т, 20 мкМ + ГХ, 25 мкМ), существенных различий не выявлено ($n = 6$, $p = 0,56$).

Значимых изменений уровня маркера апоптоза с-Casp3 не было обнаружено ни в одной из исследуемых подгрупп. Тенденция к повышению экспрессии с-Casp3 отмечалась в эксплантах с драйверными мутациями после инкубации с комбинацией препаратов в низкой концентрации (2,5 и 12,5 мкМ соответственно) по сравнению с контрольными образцами ($n = 12$, $p = 0,05$).

Данные ИГХ-анализа с-Casp3 были доступны лишь для трех образцов с мутацией *KRAS*, что не позволило проанализировать изменения маркера в этой подгруппе.

Обсуждение

На модели тканевых эксплантов (*ex vivo*) нами продемонстрирована потенциальная перспективность применения комбинации ингибитора MEK траметиниба и ингибитора аутофагии гидроксихлорохина для подавления пролиферативного сигналинга опухолей легкого с мутациями *KRAS*. Данная комбинация препаратов в наибольших протестированных концентрациях (Т, 20 + ГХ, 25 мкМ) приводила к уменьшению уровня фосфорилирования ERK при анализе всей выборки, но наиболее значимые отличия от контроля были получены именно среди *KRAS*-мутированных НМРЛ.

Не удалось зафиксировать отличий в уровне маркера апоптоза с-Casp3 после воздействия лекарственных препаратов. Можно отметить, что ингибитор аутофагии гидроксихлорохин в концентрации 25 мкМ оказал сильное воздействие на тканевые эксплянты в 23,8 % случаев, что проявилось субтотальным некрозом соответствующих образцов. Некроз, затронувший не менее 30 % опухолевой ткани, выявлялся в эксплантах из лунок с гидроксихлорохином (25 мкМ) и комбинацией препаратов, однако отсутствовал в лунках без них в образцах № № 338 (транслокация *ROS1*); 345 (транслокация *RET*); 350, 375 и 382 (мутации *KRAS*). Наблюдаемый высокий уровень некротических изменений мог повлиять на оценку экспрессии с-Casp3.

Наиболее выраженная (по интенсивности снижения pERK) реакция среди *KRAS*-мутированных эксплантов в ответ на инкубацию с изучаемыми препаратами наблюдалась в образце № 350, в котором выявлена мутация *KRAS p.G12V* (единственный образец с данной мутацией). Мутация *KRAS p.G12V* ассоциируется с более агрессивным течением по сравнению с другими вариантами *KRAS*: для опухолей с данной альтерацией характерно более раннее рецидивирование и прогрессирование; в то же время в них чаще выявляется повышенная экспрессия PD-L1, а также ко-мутации генов *FGF3*, *RET* и *KDR* [32].

Выполненное исследование имеет некоторые ограничения. Изготовление эксплантов производилось из образцов резецированной первичной опухоли от хемонаивных пациентов, у которых диагностирован местнораспространенный рак легкого (I–III стадий заболевания), что не дает в полной мере экстраполировать результаты на пациентов с метастатическим заболеванием. Дизайн работы обусловлен, с одной стороны, безопасностью

Таблица 2. Сравнение усредненных показателей экспрессии p-ERK (от 0 до 3) и c-Casp3 (от 0 до 6) в образцах контрольных опухолевых эксплантов («К») и экплантов, инкубированных с траметинибом («Т»), гидрохлорхином («ГХ») и комбинацией препаратов (NA — сравнение не выполнялось по причине малочисленности групп)

ИГХ	К	Т [20 мкМ]	Т [2,5 мкМ]	ГХ [25 мкМ]	ГХ [12,5 мкМ]	Т + ГХ [20 + 25 мкМ]	Т + ГХ [20 + 12,5 мкМ]	Т + ГХ [2,5 + 25 мкМ]	Т + ГХ [2,5 + 12,5 мкМ]
Опухоли без драйверных мутаций (n = 8)									
p-ERK	n = 8 0,91 ± 0,53	n = 6 0,92 ± 0,66	n = 6 0,83 ± 0,75	n = 6 1,0 ± 0,84	n = 8 0,63 ± 0,64	n = 7 0,43 ± 0,53	n = 8 0,63 ± 0,88	n = 7 0,71 ± 0,7	n = 7 0,86 ± 1,03
p-value		0,79	0,51	0,79	0,46	0,04*	0,31	0,45	0,56
c-Casp3	n = 7 1,46 ± 1,11	n = 5 1,0 ± 0,87	n = 4 2,13 ± 1,31	n = 6 1,75 ± 1,78	n = 7 1,14 ± 1,54	n = 6 1,58 ± 1,65	n = 7 0,64 ± 0,62	n = 6 0,5 ± 0,84	n = 5 1,6 ± 1,82
p-value		0,41	0,45	1	0,40	0,83	0,22	0,06	1
Опухоли с мутациями KRAS (n = 6)									
p-ERK	n = 6 1,29 ± 0,68	n = 6 0,33 ± 0,52	n = 6 0,83 ± 0,75	n = 6 0,67 ± 0,82	n = 5 0,7 ± 0,97	n = 5 0,1 ± 0,22	n = 5 0,6 ± 0,42	n = 6 0,75 ± 0,61	n = 6 0,75 ± 0,41
p-value		0,06	0,57	0,29	0,36	0,006*	0,12	0,52	0,37
c-Casp3	n = 3 1,26 ± 0,57	n = 2 1,0 ± 1,41	n = 2 1,0 ± 1,41	n = 2 1,0 ± 1,41	n = 2 1,25 ± 1,77	n = 1 2,0	n = 2 2,0	n = 3 2,0 ± 1,0	n = 3 2,5 ± 0,5
p-value		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Опухоли с мутациями KRAS, EGFR, перестройками ROS1, RET (n = 12)									
p-ERK	n = 12 1,28 ± 0,76	n = 11 0,5 ± 0,67	n = 12 0,83 ± 0,83	n = 10 0,85 ± 0,82	n = 9 0,94 ± 1,18	n = 10 0,65 ± 1,05	n = 10 0,8 ± 0,59	n = 12 0,63 ± 0,71	n = 10 0,85 ± 0,88
p-value		0,02*	0,17	0,32	0,28	0,04*	0,22	0,08	0,27
c-Casp3	n = 6 0,83 ± 0,62	n = 5 1,13 ± 0,85	n = 5 1,5 ± 1,29	n = 4 0,75 ± 0,96	n = 5 1,2 ± 1,44	n = 4 0,88 ± 0,85	n = 5 1,4 ± 0,82	n = 6 1,25 ± 1,17	n = 6 2,08 ± 0,97
p-value		1	0,93	0,75	0,93	1	0,31	0,75	0,05
Все исследованные опухоли (n = 21)									
p-ERK	n = 20 1,13 ± 0,69	n = 17 0,65 ± 0,68	n = 18 0,83 ± 0,79	n = 16 0,91 ± 0,8	n = 17 0,79 ± 0,95	n = 17 0,56 ± 0,86	n = 18 0,72 ± 0,71	n = 19 0,66 ± 0,69	n = 17 0,85 ± 0,91
p-value		0,03*	0,18	0,47	0,13	0,005*	0,06	0,03*	0,13
c-Casp3	n = 13 1,17 ± 0,94	n = 10 0,95 ± 0,86	n = 9 1,61 ± 1,32	n = 10 1,35 ± 1,53	n = 12 1,17 ± 1,44	n = 10 1,3 ± 1,38	n = 12 0,96 ± 0,78	n = 12 0,88 ± 1,05	n = 11 1,86 ± 1,36
p-value		0,51	0,48	0,87	0,44	0,85	0,60	0,25	0,22

*статистически значимый результат (p<0,05, критерий Вилкоксона) при сравнении с образцами из лунок без препаратов («К»).

Table 2. Comparison of average expression values of p-ERK (0–3 scoring) and c-Casp3 (0–6 scoring) in samples of untreated controls (C) and explants incubated with trametinib (T), hydroxychloroquine (HCQ) and their combinations (NA — comparison was not performed due to the small groups)

IHC	C	T [20 μM]	T [2.5 μM]	HCQ [25 μM]	HCQ [12.5 μM]	T + HCQ [20 + 2.5 μM]	T + HCQ [20 + 12.5 μM]	T + HCQ [2.5 + 25 μM]	T + HCQ [2.5 + 12.5 μM]
Tumors without genetic alterations (n = 8)									
p-ERK	n = 8	n = 6	n = 6	n = 6	n = 8	n = 7	n = 8	n = 7	n = 7
	0.91 ± 0.53	0.92 ± 0.66	0.83 ± 0.75	1.0 ± 0.84	0.63 ± 0.64	0.43 ± 0.53	0.63 ± 0.88	0.71 ± 0.7	0.86 ± 1.03
p-value		0.79	0.51	0.79	0.46	0.04*	0.31	0.45	0.56
c-Casp3	n = 7	n = 5	n = 4	n = 6	n = 7	n = 6	n = 7	n = 6	n = 5
	1.46 ± 1.11	1.0 ± 0.87	2.13 ± 1.31	1.75 ± 1.78	1.14 ± 1.54	1.58 ± 1.65	0.64 ± 0.62	0.5 ± 0.84	1.6 ± 1.82
p-value		0.41	0.45	1	0.40	0.83	0.22	0.06	1
Tumors with KRAS mutation (n = 6)									
p-ERK	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 5	n = 6	n = 6
	1.29 ± 0.68	0.33 ± 0.52	0.83 ± 0.75	0.67 ± 0.82	0.7 ± 0.97	0.1 ± 0.22	0.6 ± 0.42	0.75 ± 0.61	0.75 ± 0.41
p-value		0.06	0.57	0.29	0.36	0.006*	0.12	0.52	0.37
c-Casp3	n = 3	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 1	n = 2	n = 3	n = 3
	1.26 ± 0.57	1.0 ± 1.41	1.0 ± 1.41	1.0 ± 1.41	1.25 ± 1.77	2.0	2.0	2.0 ± 1.0	2.5 ± 0.5
p-value		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tumors with KRAS, EGFR mutations or ROS1, RET rearrangements (n = 12)									
p-ERK	n = 12	n = 11	n = 12	n = 10	n = 9	n = 10	n = 10	n = 12	n = 10
	1.28 ± 0.76	0.5 ± 0.67	0.83 ± 0.83	0.85 ± 0.82	0.94 ± 1.18	0.65 ± 1.05	0.8 ± 0.59	0.63 ± 0.71	0.85 ± 0.88
p-value		0.02*	0.17	0.32	0.28	0.04*	0.22	0.08	0.27
c-Casp3	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4	n = 5	n = 4	n = 5	n = 6	n = 6
	0.83 ± 0.62	1.13 ± 0.85	1.5 ± 1.29	0.75 ± 0.96	1.2 ± 1.44	0.88 ± 0.85	1.4 ± 0.82	1.25 ± 1.17	2.08 ± 0.97
p-value		1	0.93	0.75	0.93	1	0.31	0.75	0.05
All tumors (n = 21)									
p-ERK	n = 20	n = 17	n = 18	n = 16	n = 17	n = 17	n = 18	n = 19	n = 17
	1.13 ± 0.69	0.65 ± 0.68	0.83 ± 0.79	0.91 ± 0.8	0.79 ± 0.95	0.56 ± 0.86	0.72 ± 0.71	0.66 ± 0.69	0.85 ± 0.91
p-value		0.03*	0.18	0.47	0.13	0.005*	0.06	0.03*	0.13
c-Casp3	n = 13	n = 10	n = 9	n = 10	n = 12	n = 10	n = 12	n = 12	n = 11
	1.17 ± 0.94	0.95 ± 0.86	1.61 ± 1.32	1.35 ± 1.53	1.17 ± 1.44	1.3 ± 1.38	0.96 ± 0.78	0.88 ± 1.05	1.86 ± 1.36
p-value		0.51	0.48	0.87	0.44	0.85	0.60	0.25	0.22

*statistically significant result (p<0.05, the Wilcoxon criterion) in comparison with samples from control group (C).

для пациентов, так как необходимость забора дополнительного материала в ходе биопсии опухоли (первичной опухоли либо метастазов) обуславливает повышенный риск осложнений, а с другой стороны — тем, что изготовленные из биопсийного материала экспланты характеризуются меньшей информативностью и репрезентативностью [33]. Другим ограничением является небольшой объем выборки ($n = 21$, в том числе шесть НМРЛ с мутациями *KRAS*), что обуславливает необходимость дополнительных экспериментов, подтверждающих выявленные тенденции. Также требует объяснения снижение фосфорилирования ERK в эксплантах без драйверных мутаций, инкубированных с комбинацией препаратов в высоких концентрациях — среди восьми образцов данный эффект был наиболее выражен в образцах № 344 и 346; вероятно, более углубленное изучение их геномной последовательности помогло бы дать ответ на этот вопрос.

Наши результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями ксенографтных моделей *KRAS*-мутированных солидных опухолей [14]. Комбинации ингибиторов MEK и аутофагии изучаются в настоящее время при таких нозологиях, как меланома, колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Например, инициировано клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности комбинации траметиниба и гидроксихлорохина у пациентов с *KRAS*-мутированным раком поджелудочной железы [17]. Накопление доказательной базы в отношении доклинической оценки данной комбинации при немелкоклеточном раке легкого фактически только началось. Тем не менее, имеются результаты нерандомизированного испытания без плацебо-контроля по оценке безопасности и эффективности комбинации гидроксихлорохина с другим препаратом из класса MEK-ингибиторов, биниметинибом, у пациентов с распространенным *KRAS*-мутированным НМРЛ [34]. В исследование были включены девять пациентов, большинство из которых получили более трех линий системной терапии; у пяти пациентов на фоне приема изучаемой комбинации развились нежелательные явления тяжелой степени, что повлекло редукцию дозы препаратов; медиана продолжительности жизни составила 5,3 мес. Однако аналогичное испытание не проводилось в отношении более изученной комбинации гидроксихлорохина с траметинибом; кроме этого, траметиниб характеризуется гораздо менее выраженным профилем токсичности [35].

Заключение

Установлено ингибирование активности киназы MEK в опухолевых эксплантах немелко-

клеточного рака легкого с мутациями *KRAS* в ответ на воздействие комбинации траметиниба (20 мкМ) и ингибитора аутофагии гидроксихлорохина (25 мкМ), что свидетельствует об угнетении пролиферации в этих образцах. Требуются дальнейшие исследования для изучения эффективности и безопасности комбинации ингибиторов MEK с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином для терапии *KRAS*-мутированных карцином легкого.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

У всех пациентов получено информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научно-исследовательских и научно-практических целях.

Compliance with the rules of bioethics

Informed consent was obtained from all patients for the use of biological material for scientific and research purposes.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ 24-45-10014.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 24-45-10014.

Участие авторов

Имянитов Е.Н., Преображенская Е.В., Алексахина С.Н., Кайдун П.И. — концепция и дизайн исследования; Муртазин А.И., Ергян С.М., Юрин Р.И., Михеев Д.В., Левченко Н.Е., Хандогин Н.В., Мамонтов О.Ю., Левченко Е.В., Иванцов А.О. — сбор и обработка клинического материала; Преображенская Е.В., Шестакова А.Д., Венина А.Р., Кайдун П.И., Иванцов А.О., Муртазин А.И. — изготовление эксплантов; Шестакова А.Д., Иванцов А.О. — патоморфологический анализ; Митин Н.П., Шестакова А.Д. — иммуногистохимический анализ; Муртазин А.И., Преображенская Е.В., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. — анализ результатов, подготовка и редактирование рукописи.

Authors' contribution

Imyanitov E.N., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Kaidun P.I. — study conception and design; Murtazin A.I., Ergnjan S.M., Yurin R.I., Mikheev D.V., Levchenko N.E., Khandogin N.V., Mamontov O.Yu., Lopushanskaya O.O., Levchenko E.V., Ivantsov A.O. — collection and processing of clinical material; Preobrazhenskaya E.V., Shestakova A.D., Venina A.R., Kaidun P.I., Ivantsov A.O., Murtazin A.I. — generation of explant cultures; Shestakova A.D., Ivantsov A.O. — pathological analysis; Mitin N.P., Shestakova A.D. — immunohistochemical analysis; Murtazin A.I., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N., Iyevleva A.G. — data interpretation, manuscript preparation and editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8. [Malignant tumours in Russia in 2023 (incidence and death rate). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadovaya A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 276 (In Rus)].
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. SEER*Stat Database: Incidence — SEER Research Data, 22 Registries, Nov 2021 Sub (2000-2019) — Linked To County Attributes — Time Dependent (1990-2019) Income/Rurality, 1969-2020 Counties. National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program; 2022. Released November 2021.-URL: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2021/>. (10.05.2025).
- Kwan A.K., Piazza G.A., Keeton A.B., et al. The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRAS^{G12C} inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 27.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02225-w>.
- Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А., et al. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(2): 72-81.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81>. [Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Nelyubina L.A., Gamayunov S.V., Kolesnikova E.A., Gordiev M.G. KRAS-mutated non-small cell lung cancer: new therapy strategies. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(2): 72-81.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81> (In Rus)].
- Hunter J.C., Gurbani D., Ficarro S.B., et al. In situ selectivity profiling and crystal structure of SML-8-73-1, an active site inhibitor of oncogenic K-Ras G12C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(24): 8895-8900.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1404639111>.
- Dhillon A.S., Hagan S., Rath O., et al. MAP kinase signaling pathways in cancer. *Oncogene.* 2007; 26: 3279-3290.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210421>.
- Dogan S., Shen R., Ang D.C., et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(22): 6169-77.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3265>.
- Arbour K.C., Rizvi H., Plodkowski A.J., et al. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(8): 2209-2215.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4023>.
- Landre T., Justeau G., Assié J.B., et al. Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunol Immunother.* 2022; 71(3): 719-726.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03031-1>.
- Peng L., Guo J., Kong L., et al. Efficacy of immunotherapy in KRAS-mutant advanced NSCLC: A real-world study in a Chinese population. *Front Oncol.* 2023; 12: 1070761.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1070761>.
- Skoulidis F., Li B.T., Dy G.K., et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021; 384(25): 2371-2381.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>.
- Nan X., Xie C., Yu X., et al. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(43): 75712-75726.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20095>.
- Debnath J., Gammoh N., Ryan K.M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023; 24(8): 560-575.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00585-z>.
- Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers [published correction appears in Nat Med. 2019 Mar 27]. *Nat Med.* 2019; 25(4): 620-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
- Zhang X., Mao T., Xu H., et al. Synergistic blocking of RAS downstream signaling and epigenetic pathway in KRAS mutant pancreatic cancer. *Aging (Albany NY).* 2022; 14(8): 3597-3606.-DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.204031>.
- Das C.K., Mandal M., Kögel D. Pro-survival autophagy and cancer cell resistance to therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37(4): 749-766.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9727-z>.
- Trametinib and hydroxychloroquine in treating patients with pancreatic cancer (THREAD). University of Utah. Clinical trial record. ClinicalTrials.gov: NIH. 2025; NCT03825289.-URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03825289> (08.05.2025).
- Pomeroy A. Organotypic models of lung cancer. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2021; 430: 161-181.-DOI: https://doi.org/10.1007/82_2017_79.
- Karekla E., Liao W.J., Shrap B., et al. Ex vivo explant cultures of non-small cell lung carcinoma enable evaluation of primary tumor responses to anticancer therapy. *Cancer Res.* 2017; 77: 2029-2039.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-1121>.
- Powley I.R., Patel M., Miles G., et al. Patient-derived explants (PDEs) as a powerful preclinical platform for anti-cancer drug and biomarker discovery. *Br J Cancer.* 2020; 122: 735-44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0672-6>.
- Naipal K.A., Verkaik N.S., Sánchez H., et al. Tumor slice culture system to assess drug response of primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16: 78.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2119-2>.
- Gerlach M.M., Merz F., Wichmann G., et al. Slice cultures from head and neck squamous cell carcinoma: a novel test system for drug susceptibility and mechanisms of resistance. *Br J Cancer.* 2014; 110(2): 479-488.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.700>.
- Nagaraj A.S., Bao J., Hemmes A., et al. Establishment and analysis of tumor slice explants as a prerequisite for diagnostic testing. *J Vis Exp.* 2018; (141): 10.3791/58569.-DOI: <https://doi.org/10.3791/58569>.
- Preobrazhenskaya E.V., Suleymanova A.M., Bizin I.V., et al. Spectrum of kinase gene rearrangements in a large series of paediatric inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology.* 2023; 83(1): 109-115.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14912>.
- Tiurin V.I., Preobrazhenskaya E.V., Mitushkina N.V., et al. Rapid and cost-efficient detection of RET rearrangements in a large consecutive series of lung carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10530.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310530>.

26. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. *KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
27. Михеев Д.В., Чернякова А.П., Митюшкина Н.В., et al. Распространенность редких мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(6): 1115-1121.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121>. [Mikheev D.V., Chernyakova A.P., Mitiushkina N.V., et al. The spectrum of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(6): 1115-1121.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121> (In Rus)].
28. Bryant K.L., Stalneck C.A., Zeitouni D., et al. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer. *Nat Med.* 2019; 25(4): 628-640.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0368-8>.
29. Plotnikov A., Flores K., Maik-Rachline G., et al. The nuclear translocation of ERK1/2 as an anticancer target. *Nat Commun.* 2015; 6: 6685.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms7685>.
30. Wortzel I., Seger R. The ERK cascade: distinct functions within various subcellular organelles. *Genes Cancer.* 2011; 2(3): 195-209.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1947601911407328>.
31. Luo M., Lu Z., Sun H., et al. Nuclear entry of active caspase-3 is facilitated by its p3-recognition-based specific cleavage activity. *Cell Res.* 2010; 20(2): 211-22.-DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2010.9>.
32. Zhu W., Han H., Ma Z., et al. Prognostic value of KRAS G12V mutation in lung adenocarcinoma stratified by stages and radiological features. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024; 168(6): 1525-1537.e6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.03.025>.
33. Mui M., Clark M., Vu T.M.S.H., et al. Use of patient-derived explants as a preclinical model for precision medicine in colorectal cancer: A scoping review. *Langenbecks Arch Surg.* 2023; 408(1): 392.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-023-03133-7>.
34. Aggarwal C., Maity A.P., Bauml J.M., et al. A phase II open-label trial of binimetinib and hydroxychloroquine in patients with advanced KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2023; 28(7): 644-e564.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad106>.
35. Garutti M., Bergnach M., Polesel J., et al. BRAF and MEK inhibitors and their toxicities: A meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022; 15(1): 141.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010141>.

Поступила в редакцию / Received / 15.08.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 09.09.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Азат Инзирович Муртазин / Azat I. Murtazin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-0942>, SPIN: 5673-4976.
 Елена Васильевна Преображенская / Elena V. Preobrazhenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7800-013X>, SPIN: 4813-0480.
 Аглая Геннадьевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.
 Николай Павлович Митин / Nikolay P. Mitin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2778-7504>.
 Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>, SPIN: 6898-4687.
 Анна Дмитриевна Шестакова / Anna D. Shestakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-9693>, SPIN: 7826-9376.
 Александр Олегович Иванцов / Alexandr O. Ivantsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>, SPIN: 8347-0332.
 Айгуль Рифовна Венина / Aigul R. Venina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8636>.
 Полина Ильинична Кайдун / Polina I. Kaidun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1926-7093>.
 Дмитрий Владимирович Михеев / Dmitriy V. Mikheev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7100-8235>, SPIN: 6381-1614.
 Степан Мкртычевич Ергян / Stepan M. Ergnjan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>, SPIN: 2505-1777.
 Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>, SPIN: 2097-7577.
 Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>, SPIN: 6910-4776.
 Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>, SPIN: 1519-1372.
 Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>, SPIN: 1088-9224.
 Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>, SPIN: 6720-7764.
 Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN: 2743-8968.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.





© С.А. Наталенко^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, С.М. Малышев⁴,
Н.П. Беляк^{1,2}, Л.А. Ксанаева¹, А.А. Грудникова¹

Оптимизированный подход в ранней диагностике оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический
онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова —
филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sofia A. Natalenko^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Svetlana I. Kutukova^{1,3}, Stanislav M. Malyshev⁴,
Natalia P. Belyak^{1,2}, Leila A. Ksanaeva², Alina A. Grudnikova²

An Optimized Approach for Early Detection of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Metastatic Colorectal Cancer Patients

¹St. Petersburg State University, Saint Petersburg, the Russian Federation

²SPb SBIH "City Clinical Oncology Dispensary", St. Petersburg, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg,
the Russian Federation

Введение. Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия (ОИПН) является одним из наиболее частых осложнений оксалиплатин-содержащей химиотерапии. Она плохо поддается коррекции и может приобретать хроническое течение. Несмотря на высокую частоту осложнения, оптимальные методы профилактики и лечения ОИПН до настоящего времени не разработаны.

Цель. Разработка и внедрение в клиническую практику онколога метода выявления ранних признаков ОИПН для своевременного направления пациента под наблюдение невролога.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ данных 57 пациентов с метастатическим колоректальным раком IV стадии, ранее не получавших химиотерапию, которым было запланировано лечение по схеме mFOLFOX6. Оценка нейропатии выполнялась с использованием шкалы нейропатического дисфункционального счета (НДС) и градуированного камертона. В качестве подтверждающего инструмента применяли опросник EORTC QLQ-CIPN20. Первичной конечной точкой являлось выявление статистически значимых изменений по шкалам, указывающих на развитие ранней нейропатии.

Результаты. Уже после первого цикла химиотерапии выявлены статистически значимые изменения по сенсорной шкале EORTC QLQ-CIPN20 ($p < 0,001$), рост баллов по НДС и снижение вибрационной чувствительности. Снижение показателя вибрационной чувствительности между 1-м и 2-м циклами составило две условные единицы. ОИПН различной степени зарегистрирована у 93 % пациентов;

Introduction. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) is one of the most common and challenging adverse effects of oxaliplatin-based chemotherapy. It is difficult to manage and may lead to chronic symptoms. Despite its high incidence, optimal strategies for its prevention and management remain undefined.

Aim. To develop and implement a method for the early detection of OIPN in clinical oncology practice, facilitating timely referral of the patient to a neurologist for monitoring.

Materials and Methods. A prospective study was conducted involving 57 chemotherapy-naïve patients with stage IV metastatic colorectal cancer scheduled to receive the mFOLFOX6 regimen ($\pm$ targeted therapy). Neuropathy was serially assessed using the Neuropathy Disability Score (NDS) and a graduated 128-Hz Rydel-Seiffer tuning fork. The EORTC QLQ-CIPN20 questionnaire served as a confirmatory patient-reported outcome measure. The follow-up period was 22 months. The primary endpoint was the detection of statistically significant changes indicating early neuropathy.

Results. Statistically significant signs of neuropathy were detected as early as after the first chemotherapy cycle, including changes in the sensory subscale of the EORTC QLQ-CIPN20 ($p < 0.001$), increased NDS scores, and a decreased vibration perception threshold. The vibration threshold decreased by 2 arbitrary units between cycles 1 and 2. OIPN of any grade developed in 93% of patients, with a chronic form

хроническая форма развилась у 84,9 %. Ранние признаки нейропатии в среднем предшествовали появлению клинически значимых жалоб на два цикла. Медиана редукции дозы оксалиплатина соответствовала 5-му циклу.

Вывод. Оценка вибрационной чувствительности позволяет выявлять ОИПН на ранних этапах лечения и может применяться онкологами в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия; нейропатический дисфункциональный счет (НДС); вибрационная чувствительность

Для цитирования: Наталенко С.А., Орлова Р.В., Кутукова С.И., Беляк Н.П., Малышев С.М., Ксанаева Л.А., Грудникова А.А. Оптимизированный подход в ранней диагностике оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 134-143.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2490>

✉ Контакты: Наталенко Софья Александровна, 79818438953@yandex.ru

Введение

Периферическая нейропатия — это состояние повреждения микротубулярной архитектоники аксонов, проявляющееся чувствительными, двигательными, трофическими и вегетативно-сосудистыми нарушениями в конечностях [1, 15]. Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) является вторым по распространённости побочным эффектом химиотерапии после гематологической токсичности; её частота составляет от 68 до 90 % случаев [2–3].

К нейротоксичным противоопухолевым агентам относят препараты, нарушающие деление клетки (паклитаксел, доцетаксел, абраксан, винкристин, винорельбин, иксабипелон), платиновые производные (оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин), таргетный агент (бортезомиб), иммуномодулятор (талидомид).

Оксалиплатин — цитостатический препарат алкилирующего типа действия, входящий в основные химиотерапевтические схемы. Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия (ОИПН) является основной причиной снижения дозы оксалиплатина или раннего прекращения терапии [5]. К факторам риска ОИПН относят старший возраст, женский пол, сахарный диабет, анемию, гипомagneмию, хроническое злоупотребление алкоголем, ожирение и высокую кумулятивную дозу оксалиплатина [6].

Клиническая картина сводится к дистальной симметричной аксональной полинейропатии с нарушениями чувствительности характерного паттерна («носочки», «чулки», «перчатки»), периферическим парезом и вегетативными нарушениями (табл. 1). Сенсорные симптомы обычно развиваются раньше двигательных. Вероятность поражения периферических нервов зависит от их длины: первоначально поражаются дистальные участки, а по мере увеличения кумулятив-

in 84.9 %. These early objective signs preceded clinically significant patient-reported symptoms by a median of two cycles. The median cycle for oxaliplatin dose reduction was the 5th.

Conclusion. Assessment of vibration perception using a graduated tuning fork enables the early detection of OIPN during treatment and can be feasibly incorporated into routine clinical practice by oncologists.

Keywords: oxaliplatin-induced peripheral neuropathy; Neuropathy Disability Score (NDS); vibration perception threshold

For Citation: Sofia A. Natalenko, Rashida V. Orlova, Svetlana I. Kutukova, Stanislav M. Malyshev, Natalia P. Belyak, Leila A. Ksanaeva, Alina A. Grudnikova. An optimized approach for early detection of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in metastatic colorectal cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 134-143.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2490>

ных доз симптомы прогрессируют и распространяются на более проксимальные отделы.

По срокам возникновения выделяют острую ОИПН, развивающуюся вскоре после введения химиопрепаратов и достигающую максимальной выраженности в течение нескольких дней или недель; подострую — с нарастанием симптомов в течение нескольких недель, но не более двух месяцев; хроническую — с развитием симптомов в течение многих месяцев и лет; а также рецидивирующую форму [15]. Частота острой ОИПН различной степени тяжести колеблется от 4 до 98 % случаев, что объясняется особенностями терапевтических подходов и чувствительностью диагностических методов [7, 8].

Отличительной чертой острой оксалиплатиновой нейротоксичности, по сравнению с другими платиновыми производными, является холодовая аллодиния. Пациенты предъявляют жалобы на покалывание или «мурашки» в периоральной области, глотке, гортани либо дистальных отделах конечностей при употреблении холодных напитков или контакте с холодным воздухом. Аналогичные ощущения возникают в кончиках пальцев кистей и стоп при контакте с холодными предметами или водой [9].

Мишенью нейротоксических эффектов платиновых производных являются псевдоуниполярные нейроны задних корешков спинномозговых нервов, поэтому в патогенетическом отношении ОИПН протекает по типу нейропатии и не обязательно следует классическому для полинейропатий преимущественно дистальному паттерну. Двигательные и вегетативные нарушения при ОИПН встречаются реже и выражены в меньшей степени, чем сенсорные [10].

По данным литературы, через год после окончания химиотерапии признаки ОИПН сохраняются у 45 % пациентов, а через три года — у 32 % [11]. Несмотря на снижение частоты стойких неврологических нарушений с увеличением

Таблица 1. Клинические проявления ХИПН [4]

Нарушения чувствительности	Вегетативная дисфункция	Двигательные расстройства
Симптомы выпадения - гипестезия - сенситивная атаксия - парестезии - гиперестезия Симптомы раздражения - дизестезия - гиперпатия Нейропатическая боль	Вазомоторные нарушения Расстройства потоотделения Повреждение придатков кожи Нестабильность артериального давления Дисфункция ЖКТ Нарушение функции тазовых органов	Периферический парез, преимущественно дистальный Мышечная гипотрофия Гипо-/арефлексия Фасцикуляции Крампи

Table 1. Clinical manifestations of CIPN [4]

Sensory disturbances	Autonomic dysfunction	Motor disorders
Negative (Deficit) Symptoms – Hypesthesia – Sensory ataxia – Paresthesia – Hyperesthesia Positive (Irritative) Symptoms – Dysesthesia – Hyperpathy Neuropathic pain	Vasomotor instability Sudomotor changes Skin adnexa damage Blood pressure instability Gastrointestinal dysfunction Pelvic organ dysfunction	Peripheral paresis, predominantly distal Muscle hypotrophy Hypo-/areflexia Fasciculations Cramps

времени наблюдения, они остаются существенным фактором, ухудшающим качество жизни пациентов и повышающим риск падений и инвалидизации [5].

Несмотря на высокую распространённость ОИПН у онкологических пациентов, единые критерии и алгоритмы диагностики к настоящему времени не выработаны. В клинической практике используют опросники, а также различные методы клинического и инструментального обследования, при этом результаты этих подходов могут слабо коррелировать между собой [12, 13].

К «объективным» методам диагностики ОИПН в первую очередь относят стандартный неврологический осмотр, включающий исследование тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Диагностическая ценность таких инструментальных методов, как количественное сенсорное тестирование, электронейромиография или биопсия кожи, требует дальнейшего изучения и подтверждения информативности [14].

Общепринятым инструментом оценки ОИПН являются критерии степени периферической нейропатии Национального института рака США (СТСАЕ, версия 5.0). В адаптированных практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) выделяют степени: 1-я — бессимптомное течение, требующее наблюдения; 2-я — умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность; 3-я — выраженные симптомы, существенно нарушающие жизнедеятельность; 4-я — жизнеугрожающее состояние, требующее срочного медицинского вмешательства. По данным литературы, ОИПН 1-й степени встречается

в 21–94 % случаев, 2-й — в 5–42 %, 3–4-й — в 3–19 % случаев [11].

Для диагностики периферической нейропатии предложены «Шкала симптомов нейропатии» (Neuropathy Symptom Score, NSS), а также оксалиплатин-специфичные шкалы — «Шкала Санофи» и «Шкала Леви» [15]. Это указывает на то, что онколог выявляет признаки нейропатии преимущественно при активном сборе жалоб, уточняя возможные сенсорные симптомы.

Наиболее распространённым в мировой практике является опросник EORTC QLQ-CIPN20, включающий 20 вопросов для оценки сенсорной, моторной и вегетативной функций периферической нервной системы. Выраженность симптомов оценивается по шкале от 1 до 4, где 1 соответствует их отсутствию, а 4 — выраженному проявлению; для интерпретации результатов суммируют баллы по каждому модулю [17].

В практике неврологов широко применяется шкала нейропатического дисфункционального счёта (НДС, Neuropathy Disability Score — NDS), представляющая собой клинический инструмент оценки тяжести периферической нейропатии и включающая элементы рутинного осмотра: оценку ахиллова рефлекса, вибрационной, температурной и болевой чувствительности [18]. Максимальный суммарный балл составляет 10; значения NDS 3–5 соответствуют лёгкой, 6–8 — умеренной, 9–10 — тяжёлой нейропатии [19].

Согласно рекомендациям RUSSCO, к модификации дозы химиопрепаратов следует приступать при второй степени периферической нейропатии [15]. Однако этой степени уже соответствуют клинически значимые проявления, ухудшающие качество жизни и снижающие приверженность лечению. До этого момента па-

циенты часто не придают значения слабовыраженным симптомам, особенно при их регрессе между циклами терапии.

Рекомендации подчёркивают необходимость участия невролога практически на всех этапах ведения пациентов с признаками ХИПН [15]. С учётом частоты развития нейропатии регулярное наблюдение невролога потенциально может потребоваться каждому второму пациенту, получающему химиотерапию [20], что в условиях крупных онкологических центров реализовать затруднительно.

В связи с этим представляется важным поиск объективного и доступного клиническому онкологу метода быстрой регистрации ранних признаков нейропатии, который может служить основанием для своевременного направления пациента к неврологу и начала профилактических мероприятий при ХИПН. Цель — разработка и внедрение в клиническую практику онколога метода выявления ранних признаков оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии.

Материалы и методы

В рамках представленного исследования проводился проспективный анализ данных 57 пациентов.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- колоректальный рак IV стадии;
- отсутствие предшествующей химиотерапии;
- соматический статус по шкале ECOG от 0 до 2 на момент начала первой линии лечения по схеме mFOLFOX6 с возможной дополнительной таргетной терапией анти-EGFR- или анти-VEGF-препаратами;
- показатель порога вибрационной чувствительности (ПВЧ) на градуированном камертоне 8 УЕ (условных единиц), соответствующий нормальной вибрационной чувствительности.

Критерии не включения:

Критериями не включения являлось наличие состояний или сопутствующей патологии (сахарного диабета, дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и т. д.), негативно влияющих на состояние и функцию периферических нервных окончаний, уровень вибрационной чувствительности на градуированном камертоне ниже 8 УЕ до начала системного лечения.

Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия и её степень определялись при опросе пациента накануне каждого цикла химиотерапии в соответствии с рекомендациями по диагностике RUSSCO. Все пациенты, включённые в исследование, накануне каждого цикла осматривались в рамках шкалы НДС с ис-

пользованием градуированного камертона. Для дополнительной диагностики состояния периферических нервных окончаний использовался опросник EORTC QLQ-CIPN20.

При планировании исследования авторы отметили, что изменения баллов по шкале НДС в основном происходят за счёт снижения вибрационной чувствительности. Наличие градуировки на камертоне обеспечивает объективизацию данных, чего, по мнению авторов, недостаточно при исследовании температурной, тактильной и болевой чувствительности. Дополнительным преимуществом оценки вибрационной чувствительности для рутинной клинической практики является простота и короткая продолжительность процедуры. В связи с этим было принято решение отдельно изучить и проанализировать изменения вибрационной чувствительности пациентов на фоне оксалиплатин-содержащей химиотерапии.

Оценка чувствительности выполнялась в первый день каждого цикла перед началом введения химиопрепаратов посредством заполнения пациентами опросников EORTC QLQ-CIPN20 и осмотра пациента с целью определения наличия и степени выраженности периферической нейропатии по шкале нейропатического дисфункционального счёта с использованием градуированного камертона. Опросники выдавались пациентам врачом-исследователем при поступлении в отделение химиотерапии; пациенты заполняли их перед беседой с лечащим врачом. Далее лечащий врач проводил рутинный осмотр и принимал решение о введении химиопрепаратов и их дозировках на основании жалоб пациента и в соответствии с клиническими рекомендациями. Во время ожидания приготовления химиопрепаратов проводился осмотр по шкале НДС с измерением вибрационной чувствительности в трёх точках: на лучезапястном суставе, медиальной лодыжке и первом плюснефаланговом суставе.

Методика оценки порога вибрационной чувствительности градуированным камертоном 128 Гц (Rydel – Seiffer)

1. Камертон приводился в вибрацию лёгким ударом по мягкой поверхности.
2. Основание вибрирующего камертона прикладывалось к костным выступам.
3. Пациента просили сообщить момент прекращения ощущения вибрации.
4. Одновременно врач отслеживал продолжительность колебаний по шкале, нанесённой на градуированный камертон, которая отражает уровень вибрационной чувствительности в условных единицах (от 0 до 8) [21].

Результаты опросников EORTC QLQ-CIPN20 и шкалы нейропатического дисфункционально-

го счёта на протяжении всего исследования не сообщались лечащему врачу пациента. После завершения системного лечения наблюдение за состоянием периферических нервных окончаний пациентов было продолжено с регулярностью очных осмотров один раз в месяц.

Характеристика больных

Все пациенты получали системное противоопухолевое лечение и находились под динамическим наблюдением после его завершения в ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Исследование началось в ноябре 2022 г., сбор данных выполнен в сентябре 2024 г. Общий период наблюдения составил 22 мес.

Средний возраст участников составил $63 \pm 9,49$ года (95 % ДИ 60,63–64,66). Среди исследуемых пациентов было 30 мужчин (52,63 %) и 27 женщин (47,37 %).

Все пациенты получали химиотерапию по схеме mFOLFOX6. Из них 47 (82,46 %) пациентам назначена таргетная терапия: анти-EGFR-препарат (цетуксимаб) — 21 (44,68 %) пациенту, анти-VEGF-препарат (бевацизумаб) — 26 (55,32 %) пациентам.

Результаты

Острая оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия на фоне системной химиотерапии по схеме mFOLFOX6 $\pm$ моноклональные антитела выявлена у 53 (93 %) пациентов из 57 включённых; у четырех (7 %) клинических признаков поражения периферических нервных окончаний не обнаружено.

Из 53 пациентов у девяти (16,98 %) диагностирована ОИПН первой степени, у 32 (60,38

%) — второй степени, у 12 (22,64 %) — третьей степени.

Острая ОИПН разрешилась у шести (11,33 %) пациентов и перешла в хроническую форму у 45 (84,90 %) пациентов. Статус периферической нейропатии остался неизвестным у двух (3,77 %) пациентов в связи со смертью от осложнений основного заболевания через 3 и 7,5 мес. после завершения первой линии лечения.

В ходе наблюдения у 20 пациентов степень периферической нейропатии сохранялась без изменений, у 28 пациентов снизилась, у семи пациентов повысилась; при этом у трех пациентов периферическая нейропатия была зарегистрирована уже после завершения химиотерапии. На момент окончания исследования из 48 пациентов с хронической ОИПН у 25 (52,08 %) выраженность симптомов соответствовала первой степени, у 15 (31,25 %) — второй степени, у 8 (16,67 %) — третьей степени.

Для оценки динамики показателей шкал опросника EORTC QLQ-CIPN20 и шкалы НДС был использован двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана и расчёт p-value. Метод позволил выявить значимые изменения оценок по шкалам опросника EORTC QLQ-CIPN20 по мере увеличения количества полученных циклов химиотерапии.

При анализе динамики сенсорной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20 после первого цикла химиотерапии зарегистрировано значимое нарастание выраженности нарушений чувствительности. На первом цикле химиотерапии у всех пациентов отмечена одинаковая минимально возможная оценка по сенсорной шкале — 9 баллов. Ко второму циклу наблюдалось распределение значений: у части пациентов

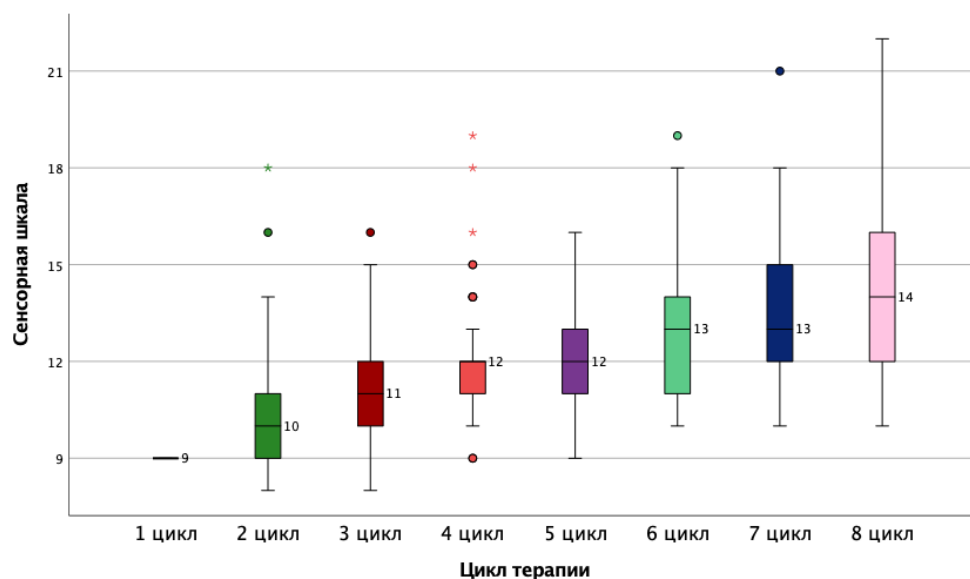


Рис. 1. Изменение оценки по сенсорной шкале опросника EORTC QLQ-CIPN20 в исследованной выборке
Fig. 1. Changes in sensory scale scores of the EORTC QLQ-CIPN20 questionnaire in the study sample over time

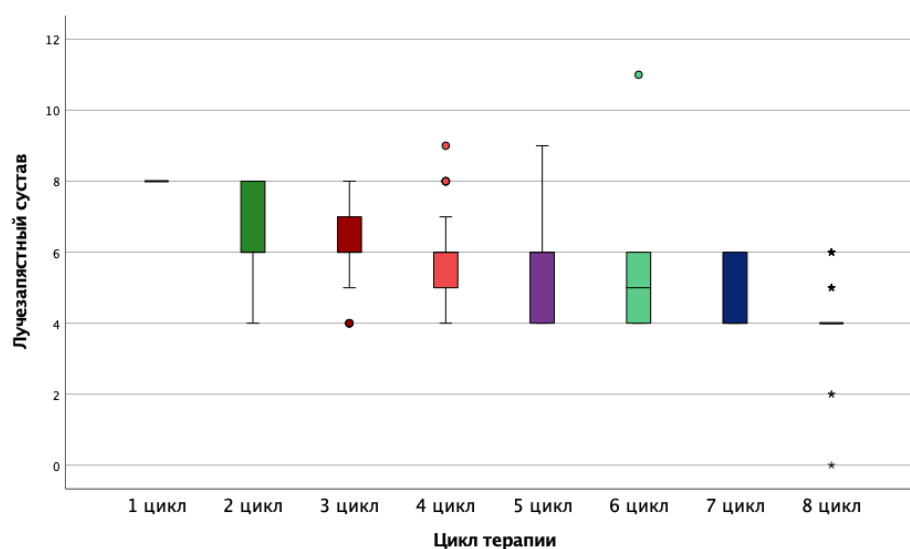


Рис. 2. Изменение ПВЧ на лучезапястном суставе на фоне химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия
 Fig. 2. Changes in vibration perception threshold (VPT) at the wrist during mFOLFOX6 (± targeted) chemotherapy

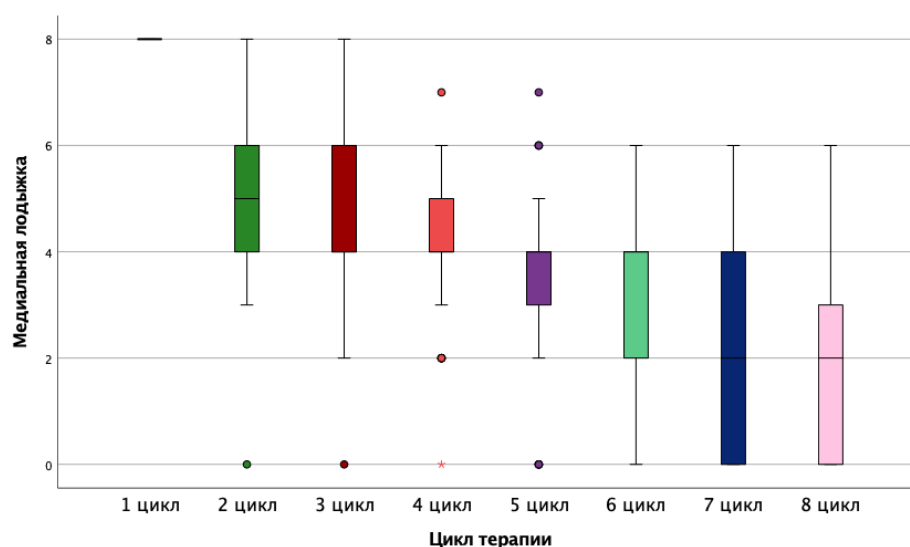


Рис. 3. Изменение ПВЧ на медиальной лодыжке на фоне химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия
 Fig. 3. Changes in VPT at the medial malleolus during mFOLFOX6 (± targeted) chemotherapy

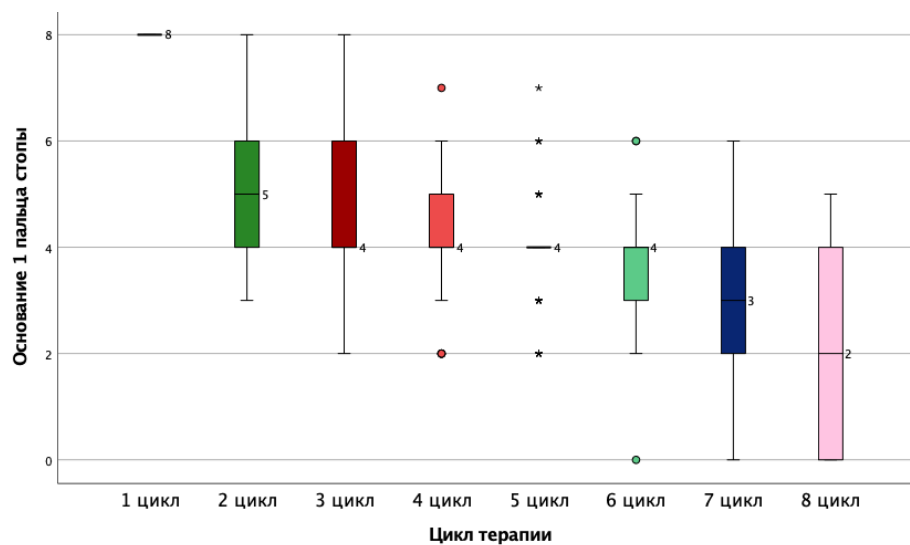


Рис. 4. Изменение ПВЧ на первом плюснефаланговом суставе на фоне химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия
 Fig. 4. Changes in VPT at the first metatarsophalangeal joint during mFOLFOX6 (± targeted) chemotherapy

клинические проявления нейропатии отсутствовали, и количество баллов оставалось прежним, тогда как у других выраженность симптомов приводила к увеличению суммарного балла до 18. Медиана при этом оставалась близкой к норме — 10 [Q1; Q3: 9; 11] ($p < 0,00001$); 75 % пациентов набрали не более двух дополнительных баллов.

Попарное сравнение баллов моторной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20 за каждый цикл химиотерапии выявило следующие закономерности: медиана моторной шкалы перед пятым циклом составила 10 [min–max: 7–14], [Q1; Q3: 9; 11], тогда как перед четвертым циклом — 9 [min–max: 7–20]. Разница была значимой ($p < 0,00001$), что свидетельствует об увеличении частоты жалоб на двигательные нарушения после четвертого цикла химиотерапии.

Попарное сравнение баллов вегетативной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20 показало, что первое значимое нарастание нарушений происходит после шестого цикла химиотерапии. Перед седьмым циклом у части пациентов изменения по вегетативной шкале отсутствовали, тогда как у других значения достигали максимальной суммы семь баллов [min–max: 2–7]. При этом у 75 % пациентов к седьмому циклу отмечено увеличение показателей вегетативной шкалы на два балла [Q1; Q3: 2; 4]. Медиана баллов автономной шкалы перед седьмым циклом составила четыре, а перед шестым циклом — три [min–max: 2–7] ($p < 0,00001$).

Медианные значения шкалы НДС по каждому циклу химиотерапии сравнены попарно. Значимое увеличение баллов было зафиксировано перед вторым циклом ($p < 0,00001$). Медиана значений шкалы на этом этапе составила четыре [Q1; Q3: 1; 5], тогда как перед началом терапии медиана равнялась 0 [min–max: 0–0].

При попарном сравнении медиан ПВЧ (порог вибрационной чувствительности) на лучезапястном суставе первое значимое снижение показателя было отмечено уже после первого цикла химиотерапии. Медиана значений градуированного камертона на лучезапястном суставе перед вторым циклом составила 7 УЕ [min–max: 4–8], [Q1; Q3: 6; 8], тогда как перед началом терапии медиана составляла 8 УЕ [min–max: 8–8], [Q1; Q3: 8; 8] ($p < 0,00001$).

Значимое снижение медианы значений ПВЧ на медиальной лодыжке было зафиксировано после первого цикла оксалиплатин-содержащей схемы. Медиана показателя перед вторым циклом составила 4,5 УЕ [min–max: 3–8], [Q1; Q3: 4; 6], тогда как перед началом терапии этот показатель составлял 8 УЕ [min–max: 8–8], [Q1; Q3: 8; 8] ($p < 0,00001$).

Значимое снижение медианы значений ПВЧ на первом плюснефаланговом суставе было отмечено уже после первого цикла химиотерапии. Медиана показателя перед вторым циклом составила 5 УЕ [min–max: 4–8], [Q1; Q3: 4; 6], тогда как перед началом лечения этот показатель составлял 8 УЕ [min–max: 8–8], [Q1; Q3: 8; 8] ($p < 0,00001$).

Медиана цикла регистрации в медицинской документации жалоб пациента на клинически значимые симптомы периферической нейропатии составила три [2–5], тогда как медиана цикла редукции дозы оксалиплатина соответствовала пятому циклу [4–7].

Исходя из вышеописанных результатов, можно отметить, что первые значимые изменения ПВЧ зарегистрированы между первым и вторым циклами оксалиплатин-содержащей химиотерапии. Для определения пороговых значений снижения уровня ПВЧ перед вторым циклом, свидетельствующих о начале развития полинейропатии, был использован индекс Юдена (Youden's index). Согласно результатам анализа, оптимальное пороговое значение снижения показателей ПВЧ (дельта) составило два балла для всех трёх анатомических точек измерения. При этом площадь под кривой (AUC) для дистального конца лучевой кости составила 0,566, для головки первой плюсневой кости — 0,642, а для медиальной лодыжки — 0,653; $p\text{-value} < 0,05$.

Дельта снижения показателя вибрационной чувствительности на дистальном конце лучевой кости, первом плюснефаланговом суставе и медиальной лодыжке между первым и вторым циклами оксалиплатин-содержащей схемы лечения составила 2 УЕ.

Уже после первого цикла химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± TT зарегистрированы значимые отклонения ПВЧ в рамках шкалы NDS и по сенсорной шкале опросника EORTC QLQ-CIPN20. Эти изменения предшествовали предъявлению активных жалоб и редукции дозы оксалиплатина.

Обсуждение

Основной результат настоящего исследования, проведённого на базе одного клинического центра и отражающего опыт реальной клинической практики, заключается в подтверждении диагностической значимости простых и доступных методов — прежде всего оценки вибрационной чувствительности, дополненной сенсорной шкалой опросника EORTC QLQ-CIPN20, — для выявления ранних признаков ОИПН. Вибрационная шкала градуированного камертона продемонстрировала высокую чувствительность уже после первого цикла химиотерапии. Это

подтверждает данные ряда авторов о том, что субъективные жалобы пациентов могут появляться значительно позже первых объективных неврологических изменений [8, 11].

Дельта снижения вибрационного порога во всех трёх анатомических зонах измерения составила 2 УЕ, что, по нашему мнению, может рассматриваться как простой и воспроизводимый критерий раннего выявления нейротоксичности. Своевременная диагностика начальных отклонений функции периферических нервов может служить основанием для раннего направления пациента к неврологу, началу профилактических мероприятий ОИПН и, потенциально, способствовать более успешной профилактике хронической нейропатии. Указанное значение отражает клинически значимое изменение и может быть использовано в качестве порогового показателя при формировании алгоритмов раннего реагирования.

Нарастание симптомов по моторной и автономной шкалам опросника EORTC QLQ-CIPN20 наблюдалось на более поздних этапах лечения — после 4–5-го и шестого циклов химиотерапии, что соответствует патофизиологическим представлениям об ОИПН, согласно которым сенсорные волокна поражаются первыми [9].

Наличие значимого снижения ПВЧ на трёх исследуемых участках, начиная со второго цикла терапии, подчёркивает потенциальную роль градуированного камертона как инструмента объективизации сенсорных нарушений. В отличие от оценки температурной и болевой чувствительности, выполняемой менее стандартизированными методами. Вибрационная чувствительность представляет собой количественный параметр с возможностью градуации, что согласуется с данными исследований, подчёркивающих необходимость инструментальной верификации ОИПН [7].

Ограничения исследования

Несмотря на полученные значимые результаты, исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации данных. Объём выборки составил 57 пациентов, что отражает условия реальной клинической практики, однако ограничивает возможности более детальной стратификации пациентов по подгруппам. Проведение исследования в одном клиническом центре также может снижать универсальность полученных выводов.

Методика оценки вибрационной чувствительности с использованием градуированного камертона, несмотря на продемонстрированную высокую чувствительность, требует стандартизации и валидации в рамках многоцентровых исследований.

Заключение

Стремительное развитие системной противоопухолевой терапии и расширение арсенала химиотерапевтических препаратов приводят к увеличению числа пациентов, получающих нейротоксичное лечение. В этой связи для современного клинического онколога становится особенно важным не только владение актуальными схемами лечения, но и способность своевременно выявлять осложнения противоопухолевой терапии.

В случаях, когда осложнения лечения требуют удлинения межцикловых интервалов, редукции дозы препаратов, существенно ухудшают качество жизни пациентов или приобретают хроническое течение, актуальной становится задача их профилактики, раннего выявления клинически ещё не значимых признаков развития. Одним из таких осложнений, остающихся сложными для коррекции на протяжении многих лет, является ОИПН.

Организация специализированной онкологической помощи и широкое применение оксалиплатина сохраняют потребность в изучении доступных методов профилактики и ранней диагностики периферической нейропатии. Важно, чтобы такие методы были простыми в освоении, быстрыми в выполнении и интерпретации результатов и применимыми в рутинной практике клинического онколога.

Настоящее исследование подчёркивает высокую чувствительность сенсорной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20, которая может быть рассмотрена для рутинного применения наряду с уже рекомендованными на территории РФ методами [15]. В процессе анализа инструментов, используемых в смежных специальностях, был выявлен метод, отвечающий указанным критериям, — оценка вибрационной чувствительности с использованием градуированного камертона.

Мы полагаем, что измерение порога вибрационной чувствительности является легко осваиваемым способом выявления ранних признаков оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии. Изменение данного показателя у пациентов, начавших терапию оксалиплатином, может рассматриваться в качестве метода регистрации первых отклонений функции периферических нервов и основания для направления пациента на консультацию к неврологу. Наличие шкалы на камертоне обеспечивает не только простоту использования метода, но и достаточную степень объективности оценки.

С учётом полученных результатов представляется целесообразным дальнейшее изучение методики в рамках рандомизированных иссле-

дований с целью подтверждения её профилактической значимости и возможного внедрения в клиническую практику и алгоритмы ведения пациентов с нейротоксичностью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

This study was performed without funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Выписка из протокола заседания этического комитета при городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга 07/24 от 02.07.2024.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision) and was approved by the Ethics Committee of the City Clinical Oncological Dispensary in St. Petersburg (Protocol No. 07/2024, dated 02.07.2024). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Орлова Р.В., Наталенко С.А., Малышев С.М. — идея публикации;

Наталенко С.А., Кутукова С.И., Ксанаева Л.А., Грудникова А.А. — внесение информации в базу данных и проведение анализа;

Наталенко С.А., Беляк Н.П., Ксанаева Л.А., Грудникова А.А. — ведение пациентов;

Орлова Р.В., Наталенко С.А., Малышев С.М. Кутукова С.И. — написание текста статьи;

Орлова Р.В., Наталенко С.А. Беляк Н.П. — 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 или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Orlova R.V., Natalenko S.A., Malyshev S.M.: Conceptualization.

Natalenko S.A., Kutukova S.I., Ksanaeva L.A., Grudnikova A.A.: Data curation, formal analysis.

Natalenko S.A., Belyak N.P., Ksanaeva L.A., Grudnikova A.A.: Patient management.

Orlova R.V., Natalenko S.A., Malyshev S.M., Kutukova S.I.: Manuscript drafting.

Orlova R.V., Natalenko S.A., Belyak N.P.: Review & editing. All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work

Chem. 2019; 26(25): 4698-4708.-DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190107163756>.

2. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014; 155(12): 2461-2470.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
3. Yang Y., Zhao B., Gao X., et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 331.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02141-z>.
4. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther.* 2021; 9(2): 385-450.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>.
5. Teng C., Venkatesha V., Blinman P.L., Vardy J.L. Patterns of patient-reported chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(12): 1308-1315.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509075>
6. Wang R.Y., Lin X.L., Xiang S.T., et al. Risk factors for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26(11): 4028-4043.-DOI: https://doi.org/10.26355/eur-rev_202206_28973.
7. Gebremedhn E.G., Shortland P.J., Mahns D.A. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 410.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4185-0>.
8. Argyriou A.A., Bruna J., Marmioli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 82(1): 51-77.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.04.012>.
9. Staff N.P., Cavaletti G., Islam B., et al. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2019; 24(Suppl 2): S26-S39.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jns.12335>.
10. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K., et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized Phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33(30): 3416-3422.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.8533>.
11. Tan A.C., McCrary J.M., Park S.B., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: patient-reported outcomes compared with NCI-CTCAE grade. *Support Care Cancer.* 2019; 27(12): 4771-4777.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04781-6>.
12. Oncology Section, Academy of Oncologic Physical Therapy, APTA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: fact sheet for professionals. Alexandria (VA): Academy of Oncologic Physical Therapy, APTA. 2019.-URL: https://cdn.ymaws.com/oncologypt.org/resource/resmgr/fact_sheet/cipn_fact_sheet_for_professi.pdf.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017.-URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
14. Krøigård T., Svendsen T.K., Wirenfeldt M., et al. Oxaliplatin neuropathy: Predictive values of skin biopsy, QST and nerve conduction. *J Neuromuscul Dis.* 2021; 8(4): 679-688.-DOI: <https://doi.org/10.3233/JND-210630>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fradkin M., Batash R., Elmaleh S., et al. Management of peripheral neuropathy induced by chemotherapy. *Curr Med*

15. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., et al. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s2): 300-309.-URL: <https://www.zlokno.ru/jour/article/view/2071>. [Latipova D.Kh., Andreev V.V., Maslova D.A., et al. Neurological Complications of Anticancer Drug Therapy. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 2. *Zlokachestvennye Opukholi = Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2): 300-309.-URL: <https://www.zlokno.ru/jour/article/view/2071> (In Rus)].
16. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Quality of life questionnaire: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy 20 (QLQ-CIPN20). Brussels: EORTC. 2003; 2.-URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-CIPN20-English.pdf>.
17. Alberta Health Services. Chemotherapy induced peripheral neuropathy effective date: December, 2019. Clinical practice guideline SUPP-010 — version 1. Edmonton: Alberta Health Services. 2019; 13.-URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp010-peripheral-neuropathy.pdf>.
18. Sharma S., Vas P.R., Rayman G. Assessment of diabetic neuropathy using a point-of-care nerve conduction device (DPNCheck™) and the modified neuropathy disability score. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104(1): e41-e43.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.026>.
19. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): 136-154.-DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
20. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10: 174.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>.
21. Beijers A.J.M., Mols F., Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer*. 2014; 22(7): 1999-2007.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2242-z>.-URL: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/ws/portalfiles/portal/5607091/c5522.pdf>.

Поступила в редакцию / Received / 11.09.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.12.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, eLibrary SPIN: 3480-2098, Author ID (RSCI): 401170.

Софья Александровна Наталенко / Sofia A. Natalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2823-3482>, eLibrary SPIN: 8636-2022.

Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, eLibrary SPIN: 6735-6556, Author ID (RSCI): 698363.

Наталья Петровна Беляк / Natalia P. Beliak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>, eLibrary SPIN: 2937-4858, Author ID (RSCI): 778562.

Станислав Михайлович Малышев / Stanislav M. Malyshev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4381-347X>, eLibrary SPIN: 6306-0424, Author ID (RSCI): 1027893.

Лейля Азретовна Ксанаева / Leila A. Ksanaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6381-3076>.

Алина Альбертовна Грудникова / Alina A. Grudnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6963-7507>.





© О.Н. Мироненко^{1,3}, И.В. Самойленко¹, А.Е. Ахметьянова¹, А.А. Румянцев¹,
А.А. Трякин¹, К.В. Сапожников², Д.Г. Токачева³, А.В. Петровский¹, М.Ю. Федянин^{1,4,5}

Письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01»

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Северо-Западный институт управления — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Многопрофильный медицинский клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Olga N. Mironenko^{1,3}, Igor V. Samoylenko¹, Angelina E. Akhmetianova¹,
Alexey A. Rumyantsev¹, Alexey A. Tryakin¹, Kirill V. Sapozhnikov², Daria G. Tokacheva³,
Alexander V. Petrovsky¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,4,5}

**Letter to the Editor Regarding the Article
“Use of Autologous Dendritic Cell Vaccine CaTeVac in Melanoma Patients:
Final Results of the DENDRON-01 Study”**

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-West Institute of Management — Branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Department of Health, Moscow, the Russian Federation

⁵National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Иммунотерапия пациентов с онкологическими заболеваниями является в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений. При этом ее лечебные возможности выходят за пределы применения ингибиторов иммунных контрольных точек и включают клеточные технологии и противоопухолевые вакцины. Именно последним посвящена работа коллег из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В данном сообщении представлен критический разбор опубликованных в журнале «Вопросы онкологии» результатов применения вакцины CaTeVac у больных меланомой в рамках исследования DENDRON-01.

Ключевые слова: дендритно-клеточная вакцина; иммунотерапия, меланома

Для цитирования: Мироненко О.Н., Самойленко И.В., Ахметьянова А.Е., Румянцев А.А., Трякин А.А., Сапожников К.В., Токачева Д.Г., Петровский А.В., Федянин М.Ю.

Immunotherapy for cancer patients is currently one of the most promising therapeutic approaches. Its treatment capabilities extend beyond immune checkpoint inhibitors and include cellular technologies and antitumor vaccines. The latter is the focus of the work by colleagues from the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. This communication presents a critical analysis of the results published in *Voprosy Onkologii* (Problems in Oncology) journal regarding the use of the CaTeVac vaccine in melanoma patients within the DENDRON-01 study.

Keywords: dendritic cell vaccine; immunotherapy; melanoma

For Citation: Olga N. Mironenko, Igor V. Samoylenko, Angelina E. Akhmetianova, Alexey A. Rumyantsev, Alexey A. Tryakin, Kirill V. Sapozhnikov, Daria G. Tokacheva, Alexander

Письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01». *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 144-148.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2542

✉ Контакты: Федянин Михаил Юрьевич, fedianinmu@mail.ru

Введение

Уважаемый редактор! С большим интересом ознакомились со статьей коллектива авторов из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01» [1]. Прежде всего, хотелось бы поздравить авторов с завершением многолетней работы по исследованию дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) CaTeVac. Проблема, безусловно, является актуальной и социально значимой. Меланома остается одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований кожи, и поиск новых эффективных и безопасных методов иммунотерапии представляет несомненный научный и практический интерес. Несмотря на значительные успехи иммунотерапии в последние годы, не вызывает сомнений необходимость поиска новых подходов к лечению меланомы, что и является одной из приоритетных задач Национальных медицинских исследовательских центров.

Дендритно-клеточные вакцины как метод персонализированной иммунотерапии активно изучаются на протяжении последних двух десятилетий. Теоретические предпосылки для их применения при меланоме обоснованы, а опыт клинического применения в мировой практике позволяет рассматривать данный подход как перспективный. Эта работа вносит вклад в накопление клинического опыта применения ДКВ в российской популяции пациентов. Вместе с тем, учитывая исключительную важность проблемы как с научной, так и с социальной точек зрения, мы считаем необходимым обратить внимание на ряд методологических аспектов в представленной работе, затрудняющих интерпретацию полученных результатов и их экстраполяцию на реальную клиническую практику. Преждевременные и преувеличенные заявления об эффективности новых методов лечения могут приводить к снижению использования стандартных подходов с доказанной эффективностью. Прежде всего, хотелось бы обратить внимание авторов и редакторов журнала на ряд крайне важных на наш взгляд следующих вопросов.

Вопросы к методологии

Основная методологическая проблема данного исследования видится в том, что при срав-

V. Petrovsky, Mikhail Yu. Fedyanin. Letter to the editor regarding the article “Use of autologous dendritic cell vaccine CaTeVac in melanoma patients: Final results of the DENDRON-01 study”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 144-148.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2542

нении с внешней контрольной группой не была проведена коррекция на наблюдаемые конфаундеры и предикторы исходов. Это может быть фатально для интерпретации результатов нерандомизированного исследования. Конфаундеры — это показатели, которые одновременно влияют на выбор терапии и исходы заболевания. В контексте данного исследования легко идентифицируемыми потенциальными конфаундерами являются стадия заболевания, возраст и функциональный статус пациента по шкале ECOG, характер ранее проведенной терапии, уровень лактатдегидрогеназы, статус гена *BRAF*, локализация отдаленных метастазов и их количество, и др.

В отсутствие рандомизации пациенты получающие экспериментальную вакцину могут систематически отличаться от пациентов контрольной группы по характеристикам, влияющим на прогноз. В группу вакцинотерапии могли отбираться пациенты с лучшим общим состоянием, а в группу стандартной терапии — пациенты с агрессивным течением опухолевого процесса, которым вследствие наличия симптомов требовалось немедленное начало противоопухолевого лечения (*selection bias*). Кроме того, за длительный 14-летний период набора пациентов в исследование сама суть «стандартной» терапии для меланомы поменялась кардинально. Без коррекции на эти факторы невозможно утверждать, что наблюдаемые различия в выживаемости обусловлены именно эффектом вакцины, а не различиями в прогностических характеристиках групп.

Крайне важным является анализ перечня потенциальных конфаундеров и предикторов исходов — необходимо представлять подробную описательную статистику по всем конфаундерам и предикторам как для экспериментальной, так и для контрольной группы — в виде таблицы с клиническими и демографическими характеристиками пациентов, которые должны присутствовать во всех медицинских исследованиях такого рода в обязательном порядке. На следующем этапе — провести коррекцию на наблюдаемые конфаундеры и предикторы с использованием одного из стандартных методов, например многофакторной регрессионной модели Кокса. В обсуждении же представить анализ возможного смещения результатов. В опубликованной работе ничего из перечисленного выше представлено не было. Следовательно, сделать вывод

о превосходстве вакцинотерапии над стандартными подходами к терапии соответствующих групп пациентов не представляется возможным.

Отсутствие корректной характеристики контрольных групп — недостаток, который отмечается в обеих группах исследования. В статье указано, что контрольная группа адъювантной терапии состояла из 160 пациентов из регистра REGATA, получавших лечение в период 2009–2023 гг. При этом не представлена критически важная информация по критериям отбора для включения в исследование — это были все пациенты с адъювантной терапией из REGATA или выборка? Если выборка, то по каким критериям отбирались пациенты для включения в контрольную группу исследования? Какую именно адъювантную терапию получали пациенты? Каким было распределение по режимам терапии (интерферон, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, таргетная терапия)?

Значительное беспокойство вызывает и временной фактор, так как за период с 2009 по 2023 гг. подходы к адъювантной терапии меланомы значительно изменились — в первую очередь, с появлением с 2018 г. эффективных современных иммуноонкологических опций и таргетной терапии, направленной на подавление BRAF/MEK у пациентов с наличием активирующих мутаций *BRAF*. Эта гетерогенность могла оказать существенное влияние на результаты лечения в контрольной группе и обязательно должна была быть учтена в исследовании.

В группе лечения метастатической болезни можно выделить те же опасения относительно дизайна исследования, а также дополнительно отметить несопоставимость групп по ключевому параметру — указано, что для контрольной группы отбирались пациенты с распространенным опухолевым процессом из регистра REGATA; при этом в экспериментальную группу включались только пациенты с исчерпанными возможностями стандартного лечения. Это критическое различие делает пациентов принципиально несопоставимыми по прогнозу течения опухолевого процесса, что не позволяет провести корректное сравнение. В резюме исследования представлены результаты только для сравнения с монокимиотерапией, что является классическим примером выборочного представления данных (*cherry picking*). Методологически более верным подходом видится, что результаты нужно было представить для сравнения с каждым типом терапии в контрольной группе с коррекцией на множественность сравнений. Доверительные интервалы при этом для отношения рисков (ОР) тоже необходимо корректировать.

Вызывает вопросы и статистическая гипотеза, которая лежит в расчете числа пациентов

для исследования. REGATA является внешним источником данных по контрольным группам, проводится для своих целей, а не исключительно в качестве контрольной группы для данного исследования. На момент сравнения с группами, получавшими ДКВ в рамках представленного исследования, численность всех групп сравнения была известна, длительность набора и наблюдения за пациентами в рамках каждого исследования — тоже. Поэтому приведенный расчет объема выборки представляется лишним. В подобных случаях (когда не предполагается проспективный набор в исследование) необходимо работать с существующим объемом выборки, а в качестве предварительной информации можно представить ожидаемую при такой численности экспериментальной и контрольной групп и ожидаемых значениях исходов (в данном случае это может быть ожидаемая медиана общей выживаемости (ОВ) вкуче с допущением об экспоненциальном распределении ОВ) точность оценки эффекта для первичной конечной точки (ожидаемую ширину 95% ДИ для ОР для ОВ в вашем случае). Более того, если будет сделана коррекция на наблюдаемые конфаундеры и предикторы исхода, эффективный размер выборки будет меньше фактического — и каким он будет, заранее, на этапе планирования исследования, предсказать невозможно: насколько он будет меньше фактического объема выборки, зависит от того, насколько группы будут отличаться по распределению конфаундеров и предикторов исхода, по которым будет производиться выравнивание. Наконец, представленная информация по расчету объема выборки для сравнения адъювантных режимов является недостаточной: 0,375 — это ожидаемая вероятность смерти в контрольной группе? Какая альтернативная гипотеза планирования закладывалась. А какой она ожидалась в экспериментальной группе? Под какую именно статистическую гипотезу и какой именно статистический критерий рассчитан объем выборки? Какой метод использовался для расчетов? Какая альтернативная гипотеза была — двусторонняя или односторонняя? А вероятность ошибки I рода 0,05 — односторонняя или двусторонняя? При этом для самостоятельного режима ДКВ представлен расчет объема выборки не для сравнения с контрольной группой, а для одностороннего исследования в рамках DENDRON-01, что к задаче сравнения с контрольной группой из REGATA не относится.

Можно также выделить проблемы в использовании терминов «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) и «времени до прогрессирования» (ВДП), которые являются различными конечными точками — при расчете ВБП (*progression-free survival*, PFS) событием интереса является

прогрессирование заболевания или смерть пациента по любой причине, в то время как при расчете ВДП (*time to progression*, ТТР) событием интереса является только прогрессирование заболевания, а пациенты, умершие до прогрессирования, цензурируются на дату смерти. Что именно оценивалось в данном исследовании? В продолжение терминологических вопросов следует отметить, что в статистике нет понятия «достоверные различия» (т.е. абсолютно, на 100%, верные) — существует понятие «статистически значимые различия».

Затрудняет оценку результатов исследования и отсутствие точных значений p с округлением минимум до третьего знака после запятой. В настоящее время эти значения представлены только в виде интервалов ($p < \dots$ или $p > \dots$). Они могли бы облегчить интерпретацию результатов и представление данных в виде медиан, показателей ОР и репортируемых доверительных интервалов. В результатах, в том числе в абстракте, для показателей сравнительного эффекта (в данном случае — ОР, хотелось бы увидеть не только точечную оценку, но и доверительный интервал. Сама по себе точечная оценка не позволяет сделать вывод в отношении генеральной совокупности, ради которого проводится исследование (и говорит только о разнице в представленной выборке), — вывод о размере эффекта в отношении генеральной совокупности, в том числе относительно его возможной клинической значимости, а также о степени неопределенности полученных выводов можно сделать только по доверительному интервалу (при выполнении допущений, сделанных в процессе дизайна исследования и анализа). Кроме того, ОР в общем случае не имеет никакого отношения к медианам выживаемости (риск будет равен их обратному отношению только при довольно редком и, скорее, экзотическом для иммунотерапии случае с постоянной интенсивностью событий в каждой группе). Вместе с тем p -значения в статье приводятся для логрангового критерия, нулевая гипотеза которого может быть переформулирована как равенство ОР единице. Но приводятся они рядом с медианами выживаемости, без ОР с 95% ДИ для ОР, в результате чего создается ложное ощущение, что эти p -значения имеют какое-то отношение к сравнению медиан выживаемости между группами. Везде хотелось бы ознакомиться с ОР с 95%-ным ДИ.

Таким образом, исходя из представленных в публикации данных, можно утверждать только то, что ДКВ CaTeVac может быть произведена для большинства пациентов, характеризуется благоприятным профилем токсичности, а у получавших ее пациентов в качестве адъювантной

терапии наблюдались обнадеживающие показатели выживаемости. При этом не продемонстрированы убедительные данные, позволяющие утверждать, что:

1. ДКВ CaTeVac превосходит или сопоставима со стандартными методами адъювантной терапии.
2. ДКВ CaTeVac эффективнее монокимиотерапии при распространенном процессе.
3. ДКВ CaTeVac может конкурировать с PD-1-блокадой.
4. ДКВ CaTeVac может быть рекомендована для клинической практики.

Заключение

Данная работа видится нами как предварительное исследование безопасности и потенциальной эффективности ДКВ CaTeVac у пациентов с меланомой, формирующее гипотезу для дальнейших контролируемых исследований. Такое позиционирование соответствует фактическому уровню доказательств, не вводит в заблуждение медицинское сообщество, не создает необоснованных ожиданий у пациентов, а также сохраняет ценность работы как основы для дальнейших исследований. Для получения убедительных доказательств эффективности ДКВ CaTeVac представляется необходимым проведение рандомизированного контролируемого исследования с прямым сравнением ДКВ CaTeVac с современной стандартной адъювантной терапией (анти-PD-1 терапия или таргетная терапия) в самостоятельном варианте применения или в тех или иных вариантах комбинированной терапии. Альтернативным вариантом может быть и проведение качественного нерандомизированного исследования с проспективно определенными конфаундерами и методами коррекции, адекватно подобранной контрольной группой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting, editing, checking and approval of the text. All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

следования DENDRON-01. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4).-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>. [Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., et al. The use of the autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: final results of the DENDRON-01 study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4).-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., et al. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты ис-

Поступила в редакцию / Received / 25.11.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Николаевна Мироненко / Olga N. Mironenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>, eLibrary SPIN: 3265-8708; Researcher ID (WOS): U-8132-2019, Author ID (Scopus): 57298912200.

Игорь Вячеславович Самойленко / Igor V. Samoylenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, eLibrary SPIN: 3691-8923, Researcher ID (WOS): AQ-2321-2020, Author ID (Scopus): 57206666589.

Ангелина Евгеньевна Ахметьянова / Angelina E. Akhmetianova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5565-1327>.

Алексей Александрович Румянцев / Alexey A. Rumyantsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, eLibrary SPIN: 9536-3474, Author ID (Scopus): 57201686661.

Алексей Александрович Трякин / Alexey A. Tryakin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, eLibrary SPIN: 7708-5775, Researcher ID (WOS): E-6094-2015, Author ID (Scopus): 6505503514.

Кирилл Викторович Сапожников / Kirill V. Sapozhnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>, eLibrary SPIN: 2707-0339, Author ID (Scopus): 57200810332.

Дарья Георгиевна Токачева / Daria G. Tokacheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>, eLibrary SPIN: 5441-2747.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, eLibrary SPIN: 4381-5628, Researcher ID (WOS): J-3378-2013, Author ID (Scopus): 37018258700.





© Т.Л. Нехаева¹, А.В. Новик^{1,2}, Н.А. Ефремова¹, Б.Н. Давыденко^{1,3}, И.А. Балдуева¹

Ответ на письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01»

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatyana L. Nekhaeva¹, Aleksei V. Novik^{1,2}, Natalia A. Efremova¹, Bogdan N. Davydenko^{1,3}, Irina A. Baldueva¹

Reply to the Letter to the Editor Regarding: “The Autologous CaTeVac Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma: Final Results of the DENDRON-01 Study”

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

Изучение индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов, таких как аутологичные вакцины, сопряжено с рядом сложностей, накладывающих существенные ограничения на методику исследования данных технологий в онкологии. Клеточные технологии часто вызывают, с одной стороны, повышенные ожидания, связанные с надеждами на излечение от злокачественных новообразований, от самой технологии, а с другой — скептическое отношение к их эффективности ввиду наличия целого ряда смещений, позволяющих сомневаться в полученных результатах исследований. В данном сообщении мы, в рамках дискуссии с коллегами, представляем наше видение подобных проблем на примере ранее опубликованной статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01».

Ключевые слова: дендритно-клеточная вакцина; иммунотерапия; меланома

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Новик А.В., Ефремова Н.А., Давыденко Б.Н., Балдуева И.А. Ответ на письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01». *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 149-153.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2568>

The study of individual biomedical cellular products, such as autologous vaccines, is associated with significant challenges that impose major constraints on the research methodology in oncology. Cellular therapies often generate, on one hand, heightened expectations fueled by hopes for a cure for malignant neoplasms, and on the other, skepticism regarding their efficacy due to a range of potential biases that call the reported research results into question. In this communication, as part of a discussion with our colleagues, we present our perspective on these issues using the example of the previously published article “The Autologous CaTeVac Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma: Final Results of the DENDRON-01 Study”.

Keywords: dendritic cells vaccine; immunotherapy; melanoma

For Citation: Tatyana L. Nekhaeva, Aleksei V. Novik, Natalia A. Efremova, Bogdan N. Davydenko, Irina A. Baldueva. Reply to the letter to the editor regarding: “The autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: Final results of the DENDRON-01 study”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 149-153.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2568>

✉ Контакты: Нехаева Татьяна Леонидовна, nehaevat151274@mail.ru

Уважаемые коллеги! Мы с интересом и вниманием ознакомились с Вашим письмом по материалам статьи «Применение аутологичной

дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01» [1]. Клеточные

технологии, и прежде всего — направление противоопухолевых вакцин — разрабатываются более 30 лет, однако до сих пор остаются перспективными и изучаемыми с одной стороны и не внедренными в широкую клиническую практику с другой. Для такого соотношения есть целый ряд объективных причин, которые должны учитываться при проведении и анализе подобных исследований.

В своем ответном письме хотелось бы отразить нашу точку зрения на ряд поднятых коллегами дискуссионных вопросов, которые, по нашему мнению, весьма существенны и требуют уточнения для лучшего понимания представленной информации.

Разработка любого нового метода лечения проходит ряд типовых этапов, включающих доклинические исследования, исследования безопасности (I фаза клинических исследований), эффективности (II фаза) и сравнения с существующими стандартами (III фаза). Представленная нами работа может быть классифицирована как исследование IIА фазы, подразумевающее определение размера клинического эффекта. Типовые дизайны подобных исследований требуют достижения определенного уровня эффективности с одной стороны и сравнения либо с литературным, либо с историческим контролем с другой. Дизайн исследования был проспективным, и запланированные основные конечные точки представлены в нашей публикации. Именно они обуславливали количество пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем, наличие группы, отражающей текущий стандарт клинической практики, часто используется в современных работах, даже в том случае, когда сравнение с рандомизированной контрольной группой в рамках исследования не запланировано.

Формат индивидуального биомедицинского клеточного продукта (ИБМКП) накладывает ряд ограничений. Во-первых, данное исследование должно быть одноцентровым, что неизбежно ведет к риску селекционного смещения. Один из способов минимизации — использование исторической контрольной группы из того же центра, где проводилось исследование. Другой способ — проведение многофакторных анализов с различными подходами для минимизации влияния конфаундеров. В представленной публикации мы выбрали первый вариант, поскольку использование отсечек эффективности, достигнутых в рандомизированных многоцентровых исследованиях, не вполне соответствует популяции нашего исследования, не позволяет оценить достаточность достигнутого клинического эффекта. В своей работе мы опирались на регистр однотипно пролеченных онкологических больных, объединенных в исследование

REGATA [2], специально созданный для описания реальной клинической практики лечения и использования подобных групп в качестве исторического контроля ранних фаз клинических исследований. Характеристика участвующих в них пациентов ранее была нами описана [3]. Для включения в контрольную группу использовались критерии, идентичные перечисленным в исследовании DENDRON-01.

Проблема при проведении исследований с использованием клеточных технологий заключается в крайне длительных сроках их воплощения и доведения до реальной клинической практики, что обусловлено технологическими сложностями изготовления продукта, ограниченным количеством центров, участвующих в исследовании, и необходимостью гармонизации технологий для обеспечения сопоставимости данных. С подобными проблемами сталкиваются все, кто изучает клеточную иммунотерапию. Так, зарегистрированный недавно клеточный продукт на основе опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), лифилеуцел [4] изучался с 1986 г. [5]

Выбор контрольной группы пациентов в данных исследованиях также крайне затруднен. За длительное время разработки и совершенствования продукта иногда происходит неоднократная смена стандартов оказания медицинской помощи, и использованная контрольная группа может показаться «устаревшей». Однако, с одной стороны, это не мешает регистрации методов терапии, как это было продемонстрировано на примере TIL при меланоме [4]. С другой стороны, общеизвестным является тот факт, что строгое сравнение в классических рандомизированных исследованиях режимов терапии, которые почти одновременно становятся стандартными, не происходит. Это особенно ярко видно на примере такого заболевания, как меланома, для которого нет (и, вероятно, не будет) ни одного исследования III фазы по сравнению комбинированной иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии, комбинированной иммунотерапии и тройных комбинаций (BRAF-ингибитор + MEK-ингибитор + анти-PD-1 препарат) [6]. Как в этом случае сравнивать эффективность стандартных методов лечения? Общепринятым подходом в настоящее время является технология сетевого метаанализа, позволяющая делать не прямые сравнения между режимами, использовавшими одинаковые контрольные группы. Зададимся вопросом, какая контрольная группа использовалась для большинства методов современной терапии меланомы? В метастатическом процессе это монотерапия дакарбазином, в адьювантном режиме — хирургическое лечение [6, 7].

Действительно, в настоящее время в адъювантной терапии зарегистрированы методы иммунотерапии, но на сегодняшний день они подтвердили свою неэффективность в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов, а уровень их эффективности по классификации RUSSCO составляет 0-С [8]. С учетом высказанных ранее соображений возникает законный вопрос: должны ли мы использовать дорогое лечение в качестве контроля в адъювантном режиме, если есть вариант, не уступающий ему по эффективности, технология и показания к проведению которого не изменились за последние 30 лет? Применение технологий сетевого метаанализа требует от нас сравнения со стандартной контрольной группой, позволяющей включить нашу работу в сеть доказательств, что и было сделано.

Безусловно, при метастатическом процессе на сегодняшний день хотелось бы сравнивать вакцины с комбинированной иммунотерапией анти-CTLA-4 и анти-PD-1-препаратами. Однако

сравнения ради сравнений не имеют смысла. При метастатическом процессе вакцина CaTeVac не достигла заданных показателей эффективности и не будет в дальнейшем изучаться в виде монотерапии, о чем явно указано в нашей публикации [1]. Тем не менее, коллеги совершенно справедливо указали на отсутствие численных значений относительного риска при сравнении разных групп пациентов (из исследования и исторического контроля). Благодаря данному письму у нас есть уникальная возможность осветить данный пробел. Детальные результаты сравнений отдельных групп представлены в табл.

Анализ факторов, которые влияют на эффект, является важной задачей, но второстепенной по отношению к итогам, требующим тщательного описания. В статье мы представили основные результаты нашего исследования и лишь наиболее значимые вторичные конечные точки. Формат одной публикации не позволяет нам представить целый ряд дополнительных анализов,

Таблица. Относительная эффективность вакцины CaTeVac, которую пациенты получали в рамках исследования DENDRON-01, в сравнении с контрольными группами из исследования REGATA

Режим	Показатель	Подгруппа	Медиана, мес	95 % ДИ	ОР*	95 % ДИ	p*
A	ОВ	CaTeVac ¹ ЛБВ ² Хир	НД 52,5 51,0	37,2–71,6 46,2–61	0,56 ¹ 0,51 ²	0,38–0,81 ¹ 0,4–0,67 ²	0,0021¹ 0,0003²
A	ВДП	CaTeVac ¹ ЛБВ ² Хир	15,0 8,6 7,1	7,1–27,9 6,9–12,2 8–9,4	0,58 ¹ 0,53 ²	0,43–0,77 ¹ 0,43–0,64 ²	0,0001¹ < 0,0001²
M	ОВ	CaTeVac ¹ ТТ/ИТ ² МХТ	12,4 28,5 11,8	9,7–22,1 25,1–32 8,7–13,8	1,41 ¹ 0,66 ²	0,92–2,16 ¹ 0,42–1,04 ²	0,1083 ¹ 0,0718 ²
M	ВДП	CaTeVac ¹ ТТ/ИТ ² МХТ	4,6 4,8 2,3	2,4–7,9 4,1–5,3 1,9–2,8	1,19 ¹ 0,59 ²	0,83–1,71 ¹ 0,4–0,88 ²	0,3364¹ 0,0078²

A — адъювантная терапия, M — самостоятельное лечение при метастатическом процессе, ОВ — общая выживаемость, ВДП — время до прогрессирования, ОР — относительный риск, * — сравнение группы CaTeVac с соответствующим контролем, обозначенным индексом ¹ или ²; p — точные значения альфа-ошибки, округленные до четвертого знака после запятой. Жирным шрифтом выделены сравнения, сохраняющие статистическую значимость с учетом поправки Холма — Бонферрони на множественные сравнения (индексами указаны контрольные группы, сравниваемые с CaTeVac), ЛБВ — лечение по выбору врача; Хир — хирургическое лечение (без адъювантной терапии); МХТ — монокимиотерапия; ТТ/ИТ — современная таргетная или иммунотерапия, включая комбинированные режимы.

Table. Comparative efficacy of CaTeVac vaccine in the DENDRON-01 study versus control groups from the REGATA study

Treatment Set-ting	Endpoint	Subgroup	Median, months	95 % CI	HR*	95 % CI	p-value*
A	OS	CaTeVac ¹ DCT ² Sur	NR 52.5 51.0	37.2–71.6 46.2–61	0.56 ¹ 0.51 ²	0.38–0.81 ¹ 0.4–0.67 ²	0.0021¹ 0.0003²
A	TTP	CaTeVac ¹ DCT ² Sur	15.0 8.6 7.1	7.1–27.9 6.9–12.2 8–9.4	0.58 ¹ 0.53 ²	0.43–0.77 ¹ 0.43–0.64 ²	0.0001 ¹ < 0.0001²
M	OS	CaTeVac ¹ ТТ/ИТ ² МХТ	12.4 28.5 11.8	9.7–22.1 25.1–32 8.7–13.8	1.41 ¹ 0.66 ²	0.92–2.16 ¹ 0.42–1.04 ²	0.1083 ¹ 0.0718 ²
M	TTP	CaTeVac ¹ ТТ/ИТ ² МХТ	4.6 4.8 2.3	2.4–7.9 4.1–5.3 1.9–2.8	1.19 ¹ 0.59 ²	0.83–1.71 ¹ 0.4–0.88 ²	0.3364¹ 0.0078²

A — adjuvant therapy; M — metastatic treatment; OS — overall survival; TTP — time to progression; HR — hazard ratio (*HR and p-values represent comparison of CaTeVac group with the corresponding control group (indicated by superscript ¹ or ²)); p-values — the exact values of the alpha error, rounded to 4 decimal to 4 decimal places; CI — confidence interval; DCT — doctor's choice treatment; Sur — surgical treatment (no adjuvant therapy); MChT — monochemotherapy; TT/IT — targeted therapy or immunotherapy (including combination regimens); NR — not reached.

включающих и оценку таких факторов, как стадия заболевания, возраст, характер ранее проведенной терапии, уровень лактатдегидрогеназы, статус гена *BRAF*, локализация отдаленных метастазов и их количество, а также целого ряда других. Вместе с тем, желание оценить большое количество переменных на относительно небольшой когорте пациентов ограничивается рядом соображений. Некоторые факторы, такие как функциональный статус пациента по шкале ECOG, не могут быть оценены, поскольку все пациенты, которые включались в исследование, имели достаточно удовлетворительное состояние. Кроме того, несмотря на популярность оценки, данный параметр характеризуется низкой воспроизводимостью и подвержен выраженной вариабельности его оценки. Включение большого количества других, гораздо более воспроизводимых факторов также должно быть ограничено из статистических соображений. С одной стороны, встает проблема множественных сравнений, которая при включении достаточного количества анализируемых факторов может поставить под сомнения результаты любого, даже рандомизированного контролируемого исследования III фазы, либо сделать это исследование практически невыполнимым из-за необходимости включения огромного числа больных. С другой стороны, в многофакторных анализах каждый включенный фактор для воспроизводимого анализа требует использования не менее 10 событий на одно значение фактора. Соответственно, исследователь встает перед выбором: ограничить количество факторов в многофакторном анализе или не проводить такой анализ, оставляя вопросы без ответов. В наших следующих публикациях мы планируем привести результаты оценки тех факторов, которые можно будет оценить с учетом вышеуказанных ограничений.

В своем письме коллеги также обратили внимание на проблемы в использовании терминов «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) и «время до прогрессирования» (ВДП), которые, с их точки зрения, являются различными конечными точками. Мы в нашем исследовании использовали лишь один параметр — ВДП (*time to progression*, ТТР), определение конечных точек которого дано в материалах и методах [1]. Следует подчеркнуть, что описанные авторами термины характеризуются минимальными различиями [9], и в нашем исследовании демонстрировали идентичные результаты.

Подводя итог описанию вышеуказанных особенностей исследования, вызывает удивление утверждение авторов письма о том, что «не продемонстрированы убедительные данные, позволяющие утверждать, что... ДКВ CaTeVac превосходит или сопоставима со стандартными

методами адъювантной терапии и... CaTeVac может быть рекомендована для клинической практики». В статье представлена оценка эффекта от применения клеточной иммунотерапии, позволяющая спланировать дизайн дальнейших сравнительных исследований с одной стороны и демонстрирующая высокие показатели эффективности (превышающие описанные для любого другого метода адъювантной терапии меланомы) с другой. В нашей работе не делается вывод о необходимости немедленного внедрения аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac в клиническую практику. Однако следует напомнить авторам о принципах доказательной медицины, которые должны соблюдаться для всех медицинских вмешательств: 1. Отсутствие доказательств эффективности не является доказательством неэффективности подхода. 2. Мы обязаны пользоваться лучшими из имеющихся доказательств. 3. Подход не должен зависеть от изучаемого вида терапии.

С учетом сохранения в рекомендациях методов адъювантной терапии, не оказывающих влияния на общую выживаемость как в исследованиях II, так и III фазы, и включенных исключительно на основании снижения риска прогрессирования ценой высокой хронической токсичности, игнорирование позитивных результатов исследования в адъювантном режиме, пусть и с III уровнем доказательности, представляется предвзятым.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., et al. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. Вопросы онкологии. 2025; 71(4):00-00, # 2437.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>. [Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., et al. The use of the autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: final results of the DENDRON-01 study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4):00-00, # 2437.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous> (In Rus)].
2. Biobank and Register of Patients With Agresive Tumors for Translational and Analytical Research (REGATA). N.N. Petrov

- National Medical Research Center of Oncology. Clinical Trial Record. Clinicaltrials.gov: National Library of Medicine. NCT05539677.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
3. Новик А.В., Проценко С.А., Анохина Е.М., et al. Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(33): 58-75.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=vriiez> [Novik A.V., Protsenko S.A., Anokhina Ye.M. Thirty years experience of melanoma therapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology: Important experience for future research. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(33): 58-75. -URL: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=vriiez> (In Rus)].
 4. Parums D.V. Editorial: First regulatory approval for adoptive cell therapy with autologous tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) — Lifileucel (Amtagvi). *Med Sci Monit*. 2024; 30: e944927.-DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.944927>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11071689/pdf/medscimonit-30-e944927.pdf>.
 5. Topalian S.L., Muul L.M., Solomon D., Rosenberg S.A. Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials. *J Immunol Methods*. 1987; 102(1): 127-141.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-1759\(87\)80018-2](https://doi.org/10.1016/s0022-1759(87)80018-2).-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022175987800182?via=ihub>.
 6. Lengyel A.S., Meznerics F.A., Galajda N., et al. Safety and efficacy analysis of targeted and immune combination therapy in advanced melanoma-a systematic review and network meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(23).-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252312821>.
 7. Sheng F., Yan Y., Zeng B. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in resected melanoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1284240.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1284240>.
 8. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., et al. Меланома кожи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2025; 15(3s2): 322-354.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12>. [Stroyakovskiy D.L., Abdulloeva N.H., Demidov L.V., et al. Cutaneous Melanoma. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.2. *Malignant Tumors*. 2025; 15(3s2): 322-354.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12> (In Rus)].
 9. Омеляновский В.В., Агафонова Ю.А., Мухоморова П.А., et al. Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики. Вопросы онкологии. 2025; 71(4): 697-714, #OF-2305.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Endpoints-and-Outcomes>. [Omelyanovskiy V.V., Agafonova J.A., Mukhortova P.A., et al. Endpoints and outcomes in real-world oncology clinical trials. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 697-714, # OF-2305.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Endpoints-and-Outcomes> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 15.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>; eLibrary SPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): L-7268-2018; Author ID (Scopus): 55317526900.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>; eLibrary SPIN: 4549-7885. Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>; eLibrary SPIN: 7352-9350; Researcher ID (WOS): P-3886-2015; Author ID (Scopus): 57194491563.

Богдан Николаевич Давыденко / Bogdan N. Davydenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0338-7936>; eLibrary SPIN: 9807-1386; RSCI AuthorID: 1279274.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>; eLibrary SPIN: 7512-8789; Researcher ID (WOS): H-9574-2014; Author ID (Scopus): 6602224742.





© Е.Н. Имянитов, А.Г. Иевлева

Новые аспекты молекулярной диагностики рака предстательной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Evgeny N. Imyanitov, Aglaya G. Iyevleva

Novel Aspects of Molecular Diagnostics in Prostate Cancer

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Молекулярная диагностика стала неотъемлемой частью определения тактики лечения при раке предстательной железы (РПЖ). Генетические тесты используются для выявления мутаций, связанных с повышенной наследственной предрасположенностью к раку, а также для выбора терапии. Существуют некоторые противоречия, связанные с использованием и интерпретацией молекулярно-генетических анализов. В частности, в исследованиях и клинических рекомендациях гены *BRCA1* и *BRCA2* нередко объединяются в одну группу, хотя существенная роль в повышении риска РПЖ и предиктивная значимость в отношении ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARPi) были убедительно показаны для мутаций *BRCA2*, но не для повреждений *BRCA1*. Применение PARPi основывается на анализе мутаций в генах репарации по механизму гомологичной рекомбинации (гены HRR). Вместе с тем результаты клинических испытаний не подтверждают предиктивной роли нарушений в некоторых включенных в панели HRR генах, таких как *ATM*, *CHEK2* и *CDK12*. Чувствительность к терапии PARPi связана с биаллельной, а не моноаллельной инактивацией отдельных генов HRR, однако этот аспект в настоящее время не учитывается в инструкциях по применению лекарственных средств или клинических рекомендациях. Тестирование дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) представляет собой анализ хромосомной нестабильности в опухоли и широко используется при раке яичника. Это исследование имеет преимущество по сравнению с анализом HRR, поскольку определяет не потенциальные причины геномной нестабильности, а фактическую неспособность опухолевых клеток репарировать двуцепочечные разрывы ДНК. Микросателлитная нестабильность (MSI) встречается в 3–5 % случаев РПЖ, обуславливает необходимость тестирования на синдром Линча и возможность применения иммунотерапии. Использование анализа MSI в реальной клинической практике при РПЖ пока недостаточно распространено.

Ключевые слова: рак предстательной железы; предиктивные молекулярные тесты; дефицит гомологичной рекомбинации; мутации в генах гомологичной рекомбинации; микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Новые аспекты молекулярной диагностики рака предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 154-158.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2553

Molecular diagnostics has become an integral part of prostate cancer (PrCa) management. Genetic tests are used for the analysis of germline mutations associated with hereditary cancer syndromes, as well as for therapy selection. There are some controversies regarding the use and interpretation of molecular genetic assays. In particular, in studies and clinical guidelines, *BRCA1* and *BRCA2* genes are commonly grouped together, although the PrCa-predisposing role and predictive significance for the benefit from poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) have been shown mainly for *BRCA2*, but not for *BRCA1* alterations.

The use of PARPi relies on mutation analysis in homologous recombination repair (HRR) genes. However, clinical trial results do not confirm the predictive role of defects in some HRR panel genes, such as *ATM*, *CHEK2*, and *CDK12*. Sensitivity to PARPi therapy is associated with biallelic rather than monoallelic inactivation of specific HRR genes, yet this aspect is currently not considered in drug labels or clinical guidelines. Homologous recombination deficiency (HRD) testing, which analyzes chromosomal instability in tumors, is widely used in ovarian cancer. This assay has an advantage over HRR analysis as it determines not the potential causes of genomic instability, but the actual inability of tumor cells to repair DNA double-strand breaks. Microsatellite instability (MSI) occurs in 3-5 % of PrCa cases, necessitating Lynch syndrome testing and enabling immunotherapy use. However, the application of MSI testing in real-world clinical practice for PrCa seems to be underrepresented.

Keywords: prostate cancer; predictive molecular tests; homologous recombination deficiency; homologous recombination DNA repair; microsatellite instability

For Citation: Evgeny N. Imyanitov, Aglaya G. Iyevleva. Novel aspects of molecular diagnostics in prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 154-158.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2553

✉ Иевлева Аглая Геннадиевна, aglayai@inbox.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по частоте среди онкологических заболеваний у мужчин в мире [1]. Недавние достижения в области молекулярной онкологии привели к появлению ряда генетических тестов, вошедших в практику лечения РПЖ. Некоторые моменты, связанные с применением и интерпретацией данных тестов, нуждаются в дополнительном пояснении и обсуждении.

Генетическая предрасположенность к РПЖ: отличия между генами *BRCA1* и *BRCA2*

Гены *BRCA1* и *BRCA2* были открыты в начале 1990-х гг. в результате анализа семейных случаев рака молочной железы и яичника [2, 3]. Они имеют схожие функции и оба участвуют в репарации двунитевых разрывов ДНК при помощи гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR). В силу сходства их биологической роли, при анализе связи этих генов с онкологической предрасположенностью, проведении клинических испытаний ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP-ингибиторов, PARPi) или при их упоминании в клинических рекомендациях нередко используется объединяющий термин «гены *BRCA*». Подобное упрощение может приводить к неправильной оценке реального вклада *BRCA1* и *BRCA2* в патогенез РПЖ.

Роль наследственных патогенных вариантов *BRCA2* в предрасположенности к РПЖ была убедительно доказана во всех посвященных этому вопросу исследованиях, независимо от дизайна работы или страны, в которой она выполнялась. Связанные с наследственными дефектами *BRCA2* РПЖ составляют до 3–5 % всех случаев заболевания. Такие опухоли обычно имеют агрессивное клиническое течение, характеризуются утратой нормальной копии гена в опухоли («потеря гетерозиготности», LOH), дефицитом гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Deficiency, HRD) и чувствительностью к PARPi [4–7]. Вклад мутаций в гене *BRCA1* в предрасположенность к РПЖ гораздо менее значимый. Некоторые исследования не выявили связи между носительством патогенных вариантов *BRCA1* и повышенным риском РПЖ, в то время как другие продемонстрировали пограничное повышение риска [7–9]. Частота герминальных вариантов *BRCA1* у пациентов с РПЖ не превышает 1 %. В отличие от *BRCA2*-ассоциированных карцином, опухоли у носителей мутаций *BRCA1*, как правило, не отличаются повышенной агрессивностью, нечасто сопровождаются соматической потерей гетеро-

зиготности и HRD и поэтому значительно реже демонстрируют ответ на терапию PARPi [10–12].

Тестирование нарушений в системе HRR: пересмотр списка генов, необходимость анализа биаллельной инактивации и использование теста HRD

Тестирование HRR обычно подразумевает анализ опухолевой ткани на наличие мутаций в определенном спектре соответствующих генов. Существует несколько недоразумений, связанных с использованием этого определения. Во-первых, данное исследование не следует путать с анализом HRD, направленным на оценку геномных последствий ошибочной репарации двунитевых разрывов ДНК [13]. Во-вторых, при интерпретации результатов тестирования HRR необходимо иметь в виду, что анализ опухолевой ткани позволяет обнаружить как герминальные, так и соматические мутации, которые составляют значительную долю от общего числа нарушений HRR при РПЖ [14]. Наиболее широко известны две панели генов HRR. Исследование эффективности олапариба основывалось на панели из 15 генов (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) [15]. В аналогичных исследованиях талазопариба был использован набор из 12 генов (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*) [16]. Примечательно, что только восемь генов являются общими для этих двух тестов HRR (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51C*).

По результатам клинических испытаний PARP-ингибиторов при РПЖ не все из исследуемых генов HRR оказались связаны с эффективностью терапии. Эффект PARPi был наиболее убедительно продемонстрирован для поврежденных *BRCA2* и, возможно, *PALB2*. В присутствии мутаций *BRCA1*, которые при анализе обычно объединялись с *BRCA2*, наблюдалась пограничная связь или отсутствие таковой с пользой от PARPi [12, 15]. Мутации *ATM* и *CHEK2*, составляющие вместе не менее четверти всех нарушений HRR при РПЖ, не ассоциировались с чувствительностью к PARPi [17, 18].

В то время как большинство вышеперечисленных генов напрямую задействованы в гомологичной рекомбинации, ген *CDK12* отличается по биологической функции. На геномном уровне его инактивация проявляется не как феномен HRD, а как иной своеобразный паттерн хромосомных нарушений — фенотип тандемных дупликаций (Tandem Duplication Phenotype) [19]. Общий массив клинических данных свидетель-

ствуется о том, что мутации *CDK12*, часто встречающиеся при метастатическом РПЖ (3–7 %), слабо или вовсе не связаны с эффективностью PARPi [18, 20].

Концепция применения PARPi основывается на терапевтическом окне, которое возникает в результате биаллельной инактивации генов *BRCA1* или *BRCA2*. Поэтому неудивительно, что именно РПЖ с полной инактивацией этих генов характеризуется выраженным ответом на терапию PARPi, в то время как моноаллельные изменения *BRCA1* или *BRCA2* не имеют предиктивной значимости. Наиболее вероятно, что именно высокая частота биаллельных повреждений *BRCA2* в сравнении с *BRCA1* обуславливает отличия в чувствительности к терапии *BRCA2*- и *BRCA1*-мутированного РПЖ [11]. Следует отметить, что для некоторых включенных в панели HRR генов даже биаллельный характер мутаций не сопровождается чувствительностью к PARPi; наиболее известные примеры — гены *ATM* и *CHEK2*. Таким образом, сам факт наличия мутации в гене HRR является недостаточным для определения тактики лечения: даже в случае мутаций *BRCA1/2* для прогнозирования вероятности ответа на PARPi необходимо оценивать статус обоих аллелей [12]. Этот важный момент обычно не учитывается в инструкциях по применению препаратов и в клинических рекомендациях.

В то время как при РПЖ назначение PARPi основывается на тестировании HRR, при раке яичника в качестве предиктивного маркера применяется анализ HRD [21]. Анализ HRD является более сложным с технической точки зрения, однако может иметь более высокую предиктивную ценность. Это связано с тем, что показатель HRD отражает истинное состояние хромосомной нестабильности, а не фокусируется на потенциальных причинах этого фенотипа. Важно отметить, что по крайней мере 5 % пациентов с РПЖ, у которых не удается обнаружить мутации в генах HRR, имеют высокий показатель HRD, и эта доля еще выше у больных с агрессивными вариантами заболевания [14]. Эти пациенты оказываются неидентифицированными в рамках используемых сейчас диагностических алгоритмов, хотя для них, вероятно, станет эффективной терапия PARPi или соединениями платины. Стандартизация соответствующих генетических тестов, в частности определение пороговой величины для выявления клинически значимого уровня HRD при РПЖ, требует дополнительных исследований с участием пациентов с биаллельной инактивацией генов *BRCA2* или *PALB2*.

Использование текущих версий тестов HRR для назначения PARPi имеет существенные ограничения, поскольку они включают ряд часто подвергающихся мутациям, но нерелевантных в

отношении выбора терапии генов, и не позволяют систематически оценивать биаллельные нарушения. Можно предположить, что в будущем скрининг отдельных мутаций будет дополнен или заменен на анализ хромосомной нестабильности, т.е. исследование HRD (рис.).

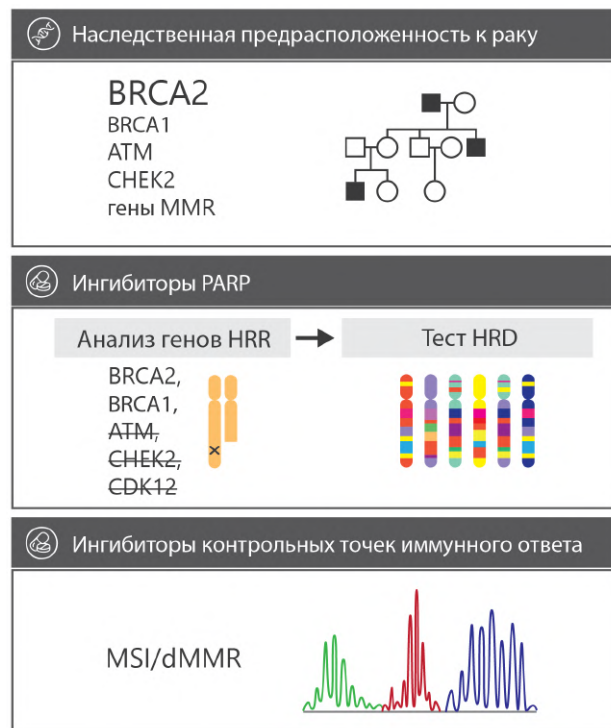


Рис. Основные направления молекулярной диагностики при раке предстательной железы

Fig. Main directions of molecular diagnostics in prostate cancer

Микросателлитная нестабильность (MSI)

Микросателлитная нестабильность, а именно накопление изменений в микросателлитных повторах вследствие дефицита репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), систематически изучается при злокачественных новообразованиях толстой кишки, желудка и эндометрия. MSI возникает либо у носителей наследственных мутаций в генах синдрома Линча, либо в результате соматических нарушений в системе MMR. Частота MSI при РПЖ, по разным данным, составляет около 3–5 % [22, 23]. РПЖ может быть одним из или даже единственным проявлением синдрома Линча, поэтому пациентам с MSI необходимо дополнительное генетическое тестирование для исключения наследственной природы заболевания [24, 25]. Кроме того, присутствие MSI предоставляет опцию применения высокоэффективной иммунотерапии при метастатическом РПЖ [26]. Насколько нам известно, фактически тестирование MSI/dMMR еще недостаточно распространено при РПЖ и не охватывает всех пациентов, которые могли бы получить пользу от иммунотерапии.

Заключение

Выявление пациентов с наследственными опухолевыми синдромами среди больных РПЖ является важным компонентом лечения данного заболевания. Повышение риска РПЖ убедительно доказано для носителей герминальных мутаций *BRCA2*, но не *BRCA1*, поэтому объединение этих генов при анализе данных и в клинических рекомендациях неоправданно. Применение PARPi на основе текущих версий тестов HRR обуславливает высокую долю неэффективного лечения. В частности, мутации в генах *ATM* и *CHEK2* не могут использоваться в качестве предиктивных факторов ответа на PARPi, а гены *BRCA2* и *BRCA1* должны оцениваться на предмет биаллельной инактивации. Для повышения эффективности отбора пациентов на терапию тестирование HRR может быть заменено анализом HRD. Исследование MSI позволяет выявить пациентов с синдромом Линча и применять иммунотерапию в случае метастатического заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no potential conflict of interest.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-15-00262.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation under grant number 23-15-00262.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception, drafting and critical revision of the manuscript, and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science.* 1994; 266(5182): 66-71.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7545954>.
3. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature.* 1995; 378(6559): 789-92.-DOI: <https://doi.org/10.1038/378789a0>.
4. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 443-53.-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603144>.
5. Castro E., Goh C., Olmos D., et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1748-57.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.1882>.
6. Castro E., Goh C., Leongamornlert D., et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2015; 68(2): 186-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022>.
7. Oh M., Alkushaym N., Fallatah S., et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate.* 2019; 79(8): 880-895.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.23795>.
8. Fachal L., Gómez-Caamaño A., Celeiro-Muñoz C., et al. *BRCA1* mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. *Prostate.* 2011; 71(16): 1768-79.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.21394>.
9. Foulkes W.D., Polak P. Probing the relevance of *BRCA1* and *BRCA2* germline pathogenic variants beyond breast and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2024; 116(12): 1871-1874.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djae184>.
10. Narod S.A., Neuhausen S., Vichodez G., et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a *BRCA2* mutation. *Br J Cancer.* 2008; 99(2): 371-4.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604453>.
11. Markowski M.C., Antonarakis E.S. *BRCA1* Versus *BRCA2* and PARP Inhibitor Sensitivity in Prostate Cancer: More Different Than Alike? *J Clin Oncol.* 2020; 38(32): 3735-3739.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.20.02246>.
12. Taza F., Holler A.E., Fu W., et al. Differential activity of PARP inhibitors in *BRCA1*- versus *BRCA2*-altered metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: PO.21.00070.-DOI: <https://doi.org/10.1200/po.21.00070>.
13. Timms K.M., Abkevich V., Hughes E., et al. Association of *BRCA1/2* defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(6): 475.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0475-x>.
14. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko, A.P. et al. Complex relationships between homologous recombination deficiency (HRD) score and mutational status of homologous recombination repair (HRR) genes in prostate carcinomas. Preprints. 2025; 2025111156.-DOI: <http://doi.org/10.20944/preprints202511.1156.v1>.
15. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2091-2102.-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440>.
16. Fizazi K., Azad A.A., Matsubara N., et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med.* 2024; 30(1): 257-264.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>.
17. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline *BRCA2*-versus *ATM*-altered prostate cancer. *Mod Pathol.* 2021;

- 34(6): 1185-1193.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00731-4>.
18. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: Final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol.* 2023; 84(3): 321-330.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021>.
 19. Nguyen B., Mota J.M., Nandakumar S., et al. Pan-cancer analysis of CDK12 alterations identifies a subset of prostate cancers with distinct genomic and clinical characteristics. *Eur Urol.* 2020; 78(5): 671-679.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.024>.
 20. Frank S., Persse T., Coleman I., et al. Molecular consequences of acute versus chronic CDK12 loss in prostate carcinoma nominates distinct therapeutic strategies. *bioRxiv [Preprint]*. 2025: 2024.07.16.603734.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.07.16.603734>.
 21. Marconato N., Tommasi O., Paladin D., et al. Unraveling homologous recombination deficiency in ovarian cancer: A review of currently available testing platforms. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(11): 1771.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17111771>.
 22. Abida W., Cheng M.L., Armenia J., et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 471-478.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801>.
 23. van Dessel L.F., van Riet J., Smits M., et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5251.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13084-7>.
 24. Dominguez-Valentin M., Joost P., Therkildsen C. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urol.* 2016; 16: 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0130-1>.
 25. Lenis A.T., Ravichandran V., Brown S., et al. Microsatellite instability, tumor mutational burden, and response to immune checkpoint blockade in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(17): 3894-3903.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-3403>.
 26. van Wilpe S., Taha T., Rothmann E.C., et al. Efficacy of anti-PD-(L)1 immunotherapy in patients with dna mismatch repair-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2025; 8(4): 1020-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.04.016>.

Поступила в редакцию / Received / 06.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.





© Sindudevi Jeevanandam, Muthaiya Govindarajan Kavitha

Enhanced Residual Osteosarcoma Detection Using Deep Learning And Formularization Techniques On Histopathological Images

Department of Computer Science and Engineering, University College of Engineering Pattukkottai, Rajamadam, India

© Дж. Синдудеви, Г.М. Кавита

Усовершенствованное выявление резидуальной остеосаркомы с помощью методов глубокого обучения и формализации на гистопатологических изображениях

Кафедра компьютерных наук и инженерии, Инженерный колледж Университета Паттукоттаи, Раджамадам, Индия

Osteosarcoma has become increasingly prevalent globally in recent years, significantly impacting the mortality rates of those affected. Histopathological imaging plays a crucial role in the diagnostic process. The proposed research evaluates the effectiveness of these techniques in accurately detecting necrotic, non-viable, and viable tumors within histopathological tissue. The dataset underwent pretreatment using Gaussian filtering to enhance image quality, followed by formularization techniques to improve model generalization and reduce overfitting. Transfer learning models such as EfficientNetB6, DenseNet201, and MobileNetV2 were employed and trained on histopathological images to improve diagnostic accuracy. Pre-trained models derived from the ImageNet architecture were specifically applied for cancer detection. Additionally, a formularization technique was incorporated into the IGDOOD (Iterative gradient descent Of Osteosarcoma Detection) framework to mitigate overfitting and enhance model performance. Iterative gradient descent was the main optimization algorithm used for training the deep learning model, with the formularization techniques implemented to fine-tune the learning rate improve accuracy, and automatically capture tumor regions to extract the nuclear characteristics of tumor cells. These features to develop a histological image classifier for osteosarcoma, using IGDOOD to predict recurrence and survival rates post-treatment. Performance metrics be approximated to assess the efficiency of osteosarcoma detection with reported accuracy on test data being 95.02 % for EfficientNetB6, 99.10 % for DenseNet201, and 99.40 % for MobileNetV2.

Keywords: osteosarcoma; convolutional neural network; gaussian filtering; histopathological images; IGDOOD; MobileNetV2; EfficientNetB6; DenseNet201

For Citation: Jeevanandam Sindudevi, Govindarajan Muthaiya Kavitha. Enhanced residual osteosarcoma detec-

В последние годы остеосаркома стала всё более распространённым заболеванием во всём мире, существенно влияя на показатели смертности среди пациентов. В процессе диагностики ключевую роль играет патогистологическая визуализация. В предлагаемом исследовании оценивается эффективность методов глубокого обучения в точном выявлении некротических, нежизнеспособных и жизнеспособных опухолей в патогистологических тканях. Набор данных был предварительно обработан с использованием метода фильтра Гаусса для улучшения качества изображений, после чего для повышения обобщающей способности модели и минимизации необходимости в переобучении были применены методы формализации. Для повышения диагностической точности использовались модели трансферного обучения, такие как EfficientNetB6, DenseNet201 и MobileNetV2, обученные на патогистологических изображениях. Для выявления рака применялись предварительно обученные модели, полученные на основе архитектуры ImageNet. Кроме того, метод формализации был интегрирован в структуру IGDOOD (метод итеративного градиентного спуска для обнаружения остеосаркомы) для снижения необходимости в переобучении и улучшения работы модели. Итеративный градиентный спуск — это основной алгоритм, который применялся для оптимизации, во время подготовки модели глубокого обучения; методы формализации использовались для тонкой настройки скорости обучения, повышения точности и автоматического определения областей опухоли для извлечения ядерных характеристик опухолевых клеток. На основе этих характеристик был создан классификатор гистологических изображений для остеосаркомы, использующий IGDOOD для прогнозирования показателей рецидива и выживаемости после лечения. Эффективность обнаружения остеосаркомы оценивалась с помощью метрик производительности, согласно которым точность на тестовых данных составила: для EfficientNetB6 — 95,02 %, для DenseNet201 — 99,10 % и для MobileNetV2 — 99,40 %.

Ключевые слова: остеосаркома; сверточная нейронная сеть; фильтр Гаусса; патогистологическая визуализация; IGDOOD; MobileNetV2; EfficientNetB6; DenseNet201

tion using deep learning and formularization techniques on histopathological images. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 159-169.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2273

✉ Contact: Sindudevi Jeevanandam, jsindudevi87@gmail.com

Introduction

The American Cancer Society projects that in 2024, it is projected that there will be approximately 2,001,140 new cancer cases and 611,720 deaths referable to cancer in the United States. Among these, osteosarcoma — a rare malignant bone tumor — poses significant challenges due to its impact on mortality rates [1]. Despite advancements in a from 2000 to 2022 indicate a persistent need to improve the five-year survival rate for osteosarcoma patients. These statistics underscore the critical need for advancements in diagnostic methodologies, particularly for rare cancers like osteosarcoma [2]. Osteosarcoma is classified as a rare cancer, with the International Agency for Research on Cancer (IARC) reporting around 430 global cases annually, and an incidence rate of 0.5 per million. The five-year survival rate remains between 50 and 60 %, with IARC projecting around 340 new cases and 220 deaths from osteosarcoma in 2024. Notably, 10 % of these cases occur in individuals aged 60 and above, and osteosarcoma accounts for approximately 2 % of cancer diagnoses in children. Early detection remains crucial, as the mortality rate is significantly elevated when the disease is not caught early [4]. A machine learning framework was developed, incorporating image processing and support vector machines (SVM) to detect infections and classify cancer types. The researchers determined that SVM performed optimally for bone prognosis. This paper conducted two experiments, one utilizing hog feature sets and the other without, applying an Unpredictable forest and Classification algorithm. The operation of these models was evaluated using 5-fold cross-validation [5], a machine learning methodology aimed at identifying tumor-influenced regions within histopathological images of bone. The authors utilized morphological classification alongside recurrent convoluted neural networks (RCNN) for image analysis. This investigation advances the creation of AI-driven diagnostic tools for bone tumors, which may enhance diagnostic precision and patient results [6]. To improve the precision of image classification through (CNNs), a class of algorithms. This study plays a significant role in advancing AI-supported diagnostic tools in medical imaging [7]. Osteosarcoma is a type of bone cancer that predominantly affects adolescents and young adults, accounting for approximately 60 % of all malignant bone

tumors diagnosed in individuals before reaching young adulthood. This particular cancer exhibits a peak incidence during puberty, a critical period of growth and development, which may contribute to its prevalence in this age group [8]. Sarcoma becomes a type of tumour that develops in the bones. The ordinary location is in the arms and legs, particularly around the knee or hips., Osteosarcoma occurs most often in people around 30. Early detection and treatment are crucial to improve the five-year survival rate, around 70 %. Chemotherapy, surgical resection, and radiation therapy are the primary treatment options. [9]. Extracting quantitative features from tumor nuclei using histopathological images stained with hematoxylin and eosin (H&E)/Features are then used to train a classifier that can accurately predict outcomes, potentially aiding in personalized treatment planning and improving patient prognosis [11]. Integrating the remora optimization algorithm improves the model's performance by optimizing parameters and enhancing classification. The proposed model demonstrates high accuracy in detecting and classifying osteosarcoma, making it a promising tool for early diagnosis and treatment planning [12]. The prognosis of osteosarcoma is based on several factors most notably the stages of the cancer at diagnosis and the presence or absence of metastases. Relapses are likely to occur within a first few years after initial treatment. The importance of this research is highlighted by its capacity to provide an automated and accurate diagnostic solution a tool for osteosarcoma, which can significantly reduce the diagnostic burden on pathologists and improve patient outcomes. Despite the promising results, several challenges remain, including the variability in image quality, the computational resources required for model training, and the ethical and logistical considerations of integrating these advanced techniques into clinical practice.

This research developed a fully automated process for extracting quantitative features from histopathology images and evaluated their diagnostic significance in osteosarcoma. We created classifiers to predict outcomes and identified unique image features linked to recurrence, validating these in an independent cohort. The osteosarcoma histological image classifier(S) helps identify patients who may benefit from standard treatment, offering crucial prognostic information for those diagnosed with osteosarcoma.

The main objectives of this research are:

1. This study aims to demonstrate that deep learning-based tools can accurately identify osteosarcoma using a publicly available set of data. The aim towards effectively identify between the average characteristics of Nonviable tumor, necrosis, tumors, and viable cancer tissues.

2. Find the Osteosarcoma with a high level of accuracy detection using deep learning models such as MobileNetV2, DenseNet201, and EfficientNetB6. The dataset is collected from the open source of trained images, afterward, fine-tune the model along with its features and classify the necrosis, viable tumor, and non-viable tumor and attain high accuracy. Furthermore, the research intends to identify an appropriate predictive modeling algorithm that guarantees exact identification and explore potential characteristics to enhance performance.

To accomplish these main objectives, cytological medicinal picture analysis was performed using transfer learning techniques on a specified dataset. Three modified meta learning models — MobileNetV2, DenseNet201, and EfficientNetB6 — were utilized for data analysis. The innovative aspect of this approach is its application across various categories within the dataset while employing the entire tile image as input.

The subsequent sections of this paper are structured as follows: Section 2 provides a brief overview summary of research related to the classification of osteosarcoma images. Section 3 describes the methodologies used in this study. Section 4 elaborates on the implementation approach. Section 5 showcases the results achieved. Finally, Section 6 covers the paper with a conclusion and future work.

Literature Review

A Model utilizing a Siamese Network (DS-Net) has been developed. to address various challenges in medical image classification. This classification network utilizes features extracted by the Advanced Siamese Network (ASN), leading to more precise classification outcomes. Many existing deep learning methods focus on simpler models to mitigate the risk of overfitting, particularly when working with small datasets. Unfortunately, this approach often results in poor feature extraction and reduced accuracy [16]. In addition, Paper [17] discusses insights from a study conducted by Chen et al., highlighting the importance of utilizing models of femoral bone tumors. This aligns with the ongoing advancements in computational techniques in pathology, emphasizing how these tools can enhance diagnostic accuracy and improve patient outcomes. By integrating sophisticated models, healthcare professionals can better differentiate between tumor types, leading to more effective treatment plans tailored to individual

patient needs. Paper [19] introduces a fully automated segmentation method for spinal MRI images utilizing a convolutional-deconvolutional neural network and a patch-based deep learning approach. This method aims to enhance segmentation efficiency and accuracy, fulfilling clinical requirements for precise diagnosis and treatment planning. The improved delineation of spinal structures is expected to assist healthcare professionals in making more informed clinical decisions.

Various researchers demonstrate the technology of expert system for identification of tumour, particularly focusing on osteosarcoma, a type of bone cancer. They use medical images from X-rays and CT scans to identify osteosarcoma. The traditional and time-consuming biopsy method is suggested to be automated. They apply several supervised learning methods such as VisualGeometryGroups16 (VGG16), VisualGeometryGroups19 (VGG19), Dense ConvolutionalNetwork201 (DenseNet201), and Residual Neural Network101 (ResNet101) augmented with ANN layers through transfer learning. The results are promising, with the ResNet101 algorithm achieving the highest accuracy at 90.36 and 89.51 % precision in prediction tasks [20]. Paper [22] described The identification of different types of brain tumors has been conducted. In the two experiments, the proposed network architecture yielded impressive outcomes, achieving an overall accuracy of 96.13 percent and 98.7 percent, respectively. The results demonstrated that the proposed methodology effectively detects various types of brain tumors. The transfer learning techniques, specifically VGG16, EfficientNetB5, ResNet50, and DenseNet169, to identify and classify osteosarcoma from histopathology images. The study utilizes pre-trained convolutional neural networks on a public dataset to categorize the appearance into viable, non-tumor, and tumor classes. Leveraging weights from the ImageNet model in the convolutional models, with transfer learning and a fully connected layer, the research successfully handles a three-class label system [23]. Presents a system that combines features extracted through traditional handcrafted methods and advanced deep learning architectures, particularly EfficientNet-B0 and Xception. Enhance performance, Two binary variants of the Arithmetic Optimization Algorithm (AOA), referred to as BAOA-S and BAOA-V, have been developed for the purpose of feature selection in tumor (NVT) and non-tumor (NT) categories. 24]. Remarkably, the implementation of BAOA-S for feature selection achieved an overall accuracy of 99.54 % while reducing the number of features from 2118 to 188. The paper [25] described that the model further incorporates Inception v3, a pre-trained deep learning architecture, for feature extraction. Increasing the Inception v3 model, the

Owl Search Algorithm is employed for adjustment parameter optimization. Additionally, Long Short-Term Memory (LSTM) networks are utilized to detect bone cancer. This multi-faceted approach aims to improve accuracy and effectiveness in cancer detection. The application of sophisticated computational methods in pathology has revolutionized how healthcare professionals examine and interpret intricate tissue specimens. Deep learning algorithms, especially convolutional neural networks (CNNs), have demonstrated significant potential in identifying osteosarcoma from histopathological images. This study illustrates that machine learning has the potential to enhance diagnostic accuracy and lower healthcare costs related to advanced imaging technologies. Paper [27] proposed this study introduces an osteosarcoma MRI image segmentation method known as OSTransnet, which is founded on Transformer and U-net architectures. The proposed technique specifically targets the challenges associated with unclear tumor edge segmentation and the overfitting caused by data noise. Initially, we enhance the dataset by modifying the spatial distribution of noise and implementing a data-increment image rotation process. Paper [15] proposes that the presence of osteosarcoma can be accomplished through transfer learning using pre-trained models. Additionally, Paper [13] underscores the genetic and biomolecular resemblances between canines and humans, particularly concerning changes in gene expression and specific microRNAs. This finding highlights the potential for cross-species insights to enhance the understanding of osteosarcoma, thereby contributing to more effective treatment and diagnostic strategies in veterinary and human medicine.

Suggested Technique

The suggested technique consists of many ways data pretreatment. Extract characteristics and Consignment. The concept involves utilizing the weights obtained from an earlier model to address

new challenges, a process known as “transfer learning. To get a definite and enhance its efficiency by diminishing the aggregating capacity, using deep learning models, DenseNet201, Efficient NetB6, and MobileNetV2 have been used in this work to classify osteosarcoma with three grades (Non-viable tumor, viable tumor, and Necrosis). Osteosarcoma is a type of primary malignant bone tumor that comes in several histological variants. The conventional type is the most prevalent, making up about 75 % of all cases. It includes subtypes like osteoblastic, chondroblastic, and fibroblastic.

The database is pre-processed using Python tools, followed by feature extraction through convolutional neural network (CNN) methods. Various CNN approaches have been employed to compare and classify the images. Fine — tune the learning rate by employing the formularization strategies the model’s efficiency in detecting osteosarcoma. The improvement and judgement of the miniature are conducted after these steps. Fig. 1 illustrates the flow diagram of the proposed approach.

Dataset

A comprehensive overview of the image set and the methodology employed is provided in the subsequent subsections. The research utilized the publicly available Osteosarcoma dataset from UT Southwestern/UT Dallas, which focuses on evaluating viable and necrotic tumors. This dataset includes histological images of osteosarcoma samples with hematoxylin and eosin (H&E). The excised bone tissue was processed by cutting it into fragments, demineralizing, staining with H&E, and preparing it as slides. The image set is divided into three parts: 80 % for the training set, 20 % for the validation set, and 20 % for the testing set. The dataset comprises of 1100 histopathology images consisting of the following distributions (50 %non-tumor, 20 % necrotic tumor images, and 30 % viable tumor tiles). The dark red area stained with immature woven bone or

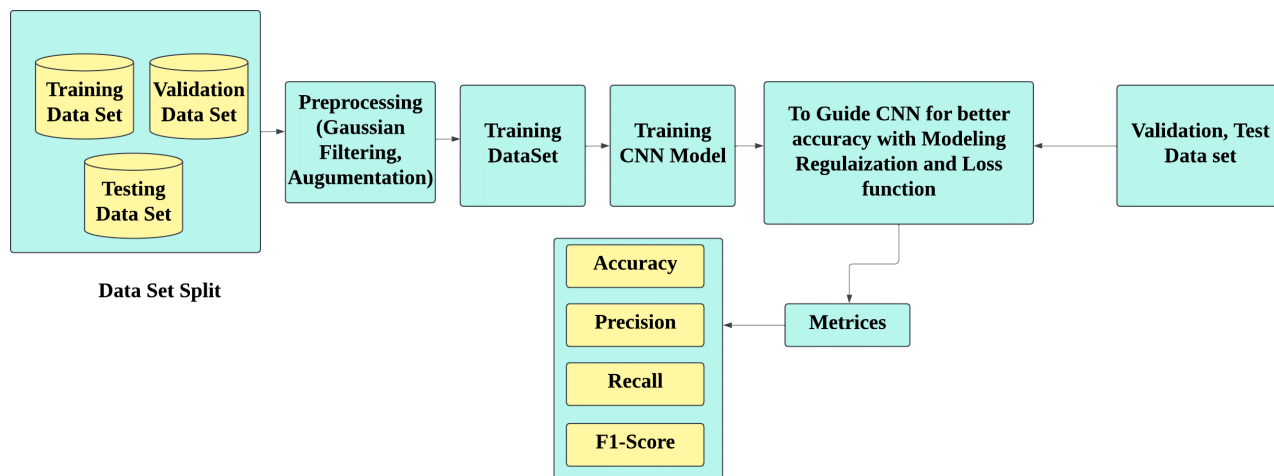


Fig 1. Proposed Methodology

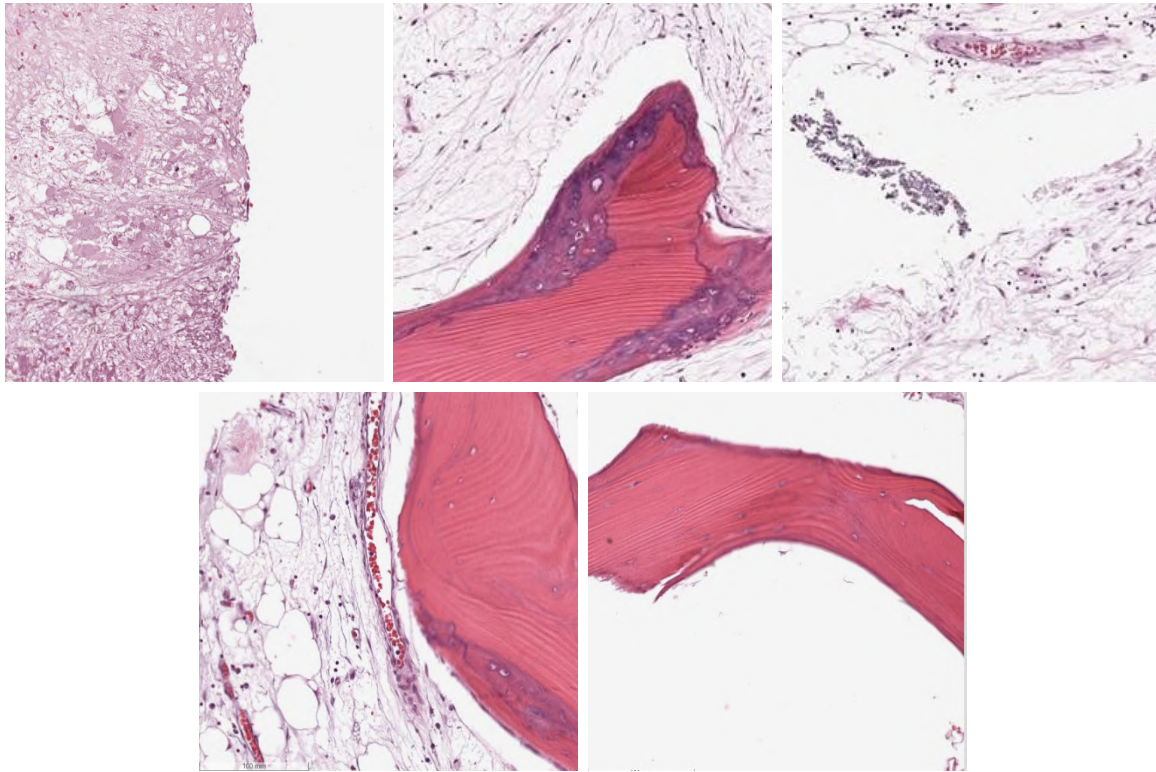


Fig 2. Histopathological images of viable, and non-viable tumor

osteoid, which is a characteristic feature of osteosarcoma. The adjacent cellular area is populated with spindle-shaped cells and nuclei that appear active. There is no discernible cartilaginous matrix present (which would suggest chondroblastic osteosarcoma). No significant large hemorrhagic or cystic spaces are evident (which are typically observed in the telangiectatic type). There is an absence of a dense fibrous matrix that would dominate the field (as seen in the fibroblastic type). Osteoblastic Osteosarcoma: This subtype is the most prevalent, and based on the observation of Prominent osteoid (immature bone matrix) and Active bone-producing tumor cells, it aligns visually with osteoblastic osteosarcoma.

Based on the visual characteristics of the histopathological images — particularly the presence of dense eosinophilic osteoid regions and osteoblast-like cells — the samples are consistent with features of the osteoblastic subtype of osteosarcoma. However, as the dataset does not provide subtype-level labels, this categorization is used only for observational reference and not as a confirmed histopathological diagnosis.

Pretreatment

The pre-treated images are applied to the proposed methodology to achieve effectiveness. The proposition composed definite and adequate impact correlated to the barrier methods. Image processing methods including color, texture, and structure are selected aspects. The image size is 1024×1024 pixels. An illustration of the size to 128×128 pixels.

Aspects including color, texture, and structure by pretreatment. The illustration of the extent within the dataset are 1024×1024 pixels. Each image is subsequently resized to 128×128 pixels. The pretreatment includes the image enhancement steps, e.g. data augmentation and normalization. The procedure applicable to the data augmentation method previously discussed concerning the data set is elaborate. Histopathology images are rotated, such a transformation was used of the two in the training and testing phases.

Gaussian Filtering

A Gaussian filter is linear commonly employed in computer vision to enhance image smoothness. Reduce the noise level from the image dataset It's called a Gaussian filter because it uses a Gaussian function (bell-shaped curve) to weigh the pixels, getting more significant to the central pixels and less to those further away. The Gaussian Filter (GF) method is a critical step in image pretreatment, specifically designed to eliminate unwanted noise from images. The Gaussian Filter is a well-established and widely utilized technique in image processing, recognized

for its effectiveness in enhancing image quality. GF involves convolving an image with a Gaussian function. This convolution enables some degree of noise to be deleted, while still showing the characteristics of the region that has been selected regarding the image. It is commonly employed for noise reduction, it helps to create clear pictures by smoothing out fluctuations.

Formularization

Formularization is crucial in machine learning to prevent overfitting by penalizing model coefficients in deep learning,

The focus is on weight matrices, with L1 (Lasso) and L2 (Ridge) formularization techniques being commonly used.

The cost function is adjusted by adding a formularization term to mitigate overfitting, and techniques such as L2 formularization (weight decay) and dropout are utilized. The initial weights are represented as follows:

$$I = i_1, i_2, i_3, \dots \text{ in } (I - \text{Weight}) \quad (1)$$

And,

$$g = g_1, g_2, g_3, \dots g_n \quad (g - \text{given Bias}) \quad (2)$$

The output is represented in approximate manner is A

$$A = i_1 x_1 + i_2 x_2 + \dots + i_n x_n + g \quad (3)$$

L1 formularization (Lasso)

$$\text{L1 loss} = \text{Loss} + \text{factor} * \sum \quad (4)$$

L2 formularization (Ridge):

$$\text{L2 Loss} = (1/n) * \sum (y_{\text{true}} - y_{\text{pred}})^2$$

In these formulas, λ is the formularization parameter, and i indicates the weights formularization improves a model's generalization to unseen data by applying uniform penalties, resulting in smaller coefficient values. Tuning λ balances the original loss and formularization, optimizing performance. It enhances the cost function by combining Categorical Cross-Entropy with a formularization term.

A defining characteristic of L1 formularization is its imposition of penalties based on the absolute values of the weights, which allows for the possibility of some weights being exactly zero. This feature makes L1 formularization particularly advantageous by reducing their associated weights to zero.

When applying this formularization technique in deep learning models, one must choose between L1 (Lasso) and L2 (Ridge) formularization. L1 is Valuable for feature selection due to its ability to potentially set some coefficients to zero, whereas L2 tends to retain all features while shrinking their values. To incorporate the formularization term into the model's cost function, for L1 formularization, include the total of the complete values augmented through a formularization values.

For L2 formularization, include the total squared values augmented through lambda. Techniques such as cross-validation can be employed to determine the optimal lambda. Utilize your training data to fit the model with the adjusted cost function, ensuring that formularization is applied to mitigate overfitting by penalizing complex models.

After training, evaluate the model using validation data to determine if formularization has

enhanced its generalization capabilities to new or unseen data. Adjusting lambda or modifying the model architecture may further improve performance. Incorporating formularization techniques into your research on osteosarcoma detection is crucial for developing model robustness. After implementing these modifications, compile your models and start the training process. Monitor your validation metrics to ensure that formularization is effectively reducing overfitting. Adjust the lambda value for L2 formularization and the dropout rate is based on your specific dataset and task performance. Experiment with various dropout rates and L2 penalties to identify the optimal configuration.

A hyperparameter governs the equilibrium between the original loss and the formularization term, commonly represented as lambda (λ), which dictates the intensity of the formularization effect. By fine-tuning these values, practitioners can identify the optimal degree of formularization that improves the model's performance on unseen data.

Finally, formularization is a basic approach in machine learning and deep learning that enhances the cost function by incorporating both the loss from Categorical Cross-Entropy and a formularization term, for a detailed analysis of the components involved in the formulation. This one yields a penalty with the smallest cost function. By L2 formularization it shrinks when it does not reduce the weights to zero while diminishing. On the other hand, L1 formularization functions in different ways. A defining feature of L1 formularization is that it imposes penalties based on the absolute values of the weights, allowing for the possibility that some weights may be exactly zero. This characteristic makes L1 formularization particularly effective for feature selection, as it can successfully eliminate less significant features by reducing their corresponding weights to zero.

Aggregation

After the formularization process optimizing the given procedure is an important element in the machine learning model, as it significantly affects the model's capacity to learn from data and enhance its performance. There are many Notable optimization algorithms including Iterative Gradient Descent, Iterative Gradient Descent (IGD) is frequently utilized in the training of Convolutional Neural Network (CNN) models.

One of the advantages of IGD is its capacity for more frequent updates to the model parameters. This feature is particularly advantageous when dealing with large datasets, to get faster convergence while using large datasets toward an optimal solution. To increase the model's exploration and degree of randomness and speed up the training process.

Frequent steps are taken to minimize the loss function. IGD increases the chances of identifying a more optimal global minimum, ultimately leading to enhanced model performance.

Loss function

The loss function is essential for training deep learning models, particularly convolutional neural networks (CNNs). The measure assesses the disparity between the model's predictions and the actual target labels, providing a systematic way to evaluate model performance. During training, the model's predictions are compared to true labels, and the loss function calculates a numerical error value. This error is crucial for the backpropagation algorithm, which adjusts the model's parameters.

Backpropagation uses the gradient of the loss function to the model's weights to guide weight updates aimed at reducing loss. Higher loss values indicate greater discrepancies, offering feedback for optimizing future training iterations. A well-defined loss function is vital for optimal model performance; without it, the model lacks a clear optimization goal, hindering learning. The loss function balances the data during backpropagation. It is essential for improving model performance, which is critical for achieving accurate predictions. The choice of loss function significantly impacts training, including convergence speed and overall performance, with different functions suited for tasks selecting an appropriate loss function is to align the fitting model.

Implementation Details

Architecture

The Convolutional Neural Network (CNN) is a specialized type of deep learning architecture (DenseNet201, EfficientNetB6, MobileNetv2) that is particularly effective for tasks involving image classification and prediction.

A 128 x 128 image size with 3 channels is pretty standard and your choice of layers and activations seems solid. The design of a CNN is characterized by a series of layered components, each serving a distinct purpose in the processing of visual data. This layered approach allows the network to automatically learn and extract hierarchical features from images, for achieving high accuracy in classification tasks. Before the images are fed into the fully connected layers of the network, both the training and testing datasets undergo a series of pre-treatment steps. These steps include the application of kernel filters, which are small matrices that slide to find various features such as edges, structure, textures, and patterns. This process is known as convolution, and it helps the network to learn and identify the features. Additionally, max-pooling lay-

ers are employed to down-sample the feature maps generated by the convolutional layers. Max-pooling reduces the dimensionality of the data while retaining the most important information, which helps to minimize computational load and reduce the risk of overfitting.

In the hidden layers of the CNN, the Rectified Linear Unit (ReLU) activation function is used. ReLU introduces non-linearity into the model, allowing it to learn complex patterns in the data. This is done by outputting the input directly if it is positive; otherwise, it outputs zero, which helps to accelerate the training process, and improves the overall performance of the network.

The use of ReLU across all three hidden layers ensures that the model can effectively capture and represent intricate relationships within the data. For the final output layer, the SoftMax activation function is applied. SoftMax transforms the raw output scores of the network into probabilities that sum to one, making it particularly suitable for multi-class classification problems. This function allows the model to predict the values and facilitate the identification of the most probable class. Fig 3 shows the validation and training loss and accuracy of the deep learning models with epoch values.

Performance Metrics

To evaluate the CNN models, a range of measures are employed, containing Recall, Precision, F1-score, and accuracy. For its evaluation, deep learning models apply these metrics. After applying these to detect the accuracy, whether it's correct or not. Recall assessment evaluates the model's capacity to recognize all pertinent instances., while Precision assesses the precision of the model's positive predictions through the F1 score, which serves to balance Precision and Recall, thereby providing a unified metric. the model's overall performance. Accuracy, on the other hand, indicates The ratio of accurate predictions generated by the model relative to the overall total. predictions. By analyzing these metrics, practitioners can gain insights into the strengths and weaknesses of different models. Calculate the metrics values

$$\text{Accur} = \frac{\text{TruePos} + \text{TrueNeg}}{\text{Truepos} + \text{TrueNeg} + \text{FalsePos} + \text{FalseNeg}} \quad (6)$$

$$\text{Precis} = \frac{\text{TruePos}}{\text{Truepos} + \text{FalseNeg}} \quad (7)$$

$$\text{Recal} = \frac{\text{TruePos}}{\text{Truepos} + \text{FalseNeg}} \quad (8)$$

$$\text{F1} = \frac{2 * \text{preci} * \text{recall}}{\text{Preci} * + \text{recall}}$$

True Positives (Tp): This metric represents the count of the cases in which the model finds out in positive class

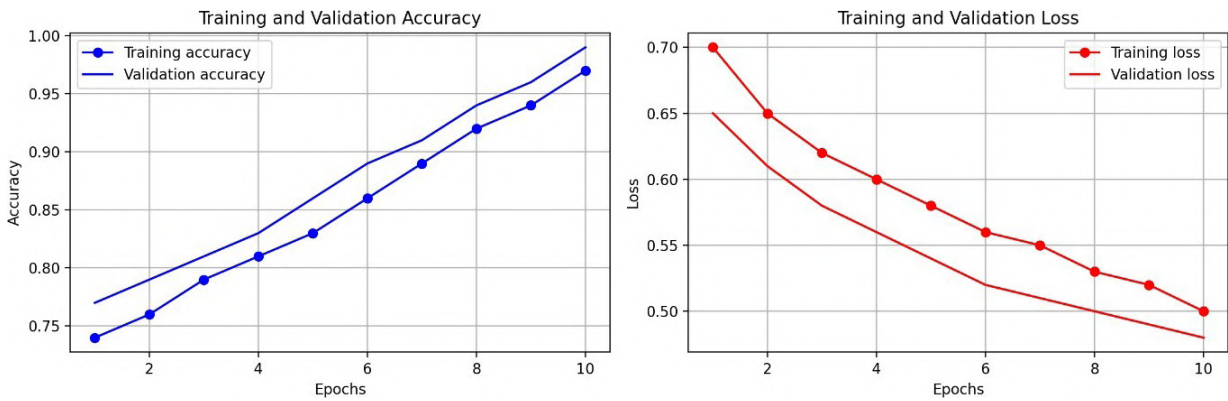
Table1. Trainable and Nontrainable parameters of the CNN model

	Total Parameters	Trainable Parameters	Non-Trainable Parameters
DenseNet201	41,552,793	41,328,354	224,439
EfficientNetB6	40,960,140	40.730,700	2,29,400
MobileNetV2	2,588,490	2,554,378	34,112

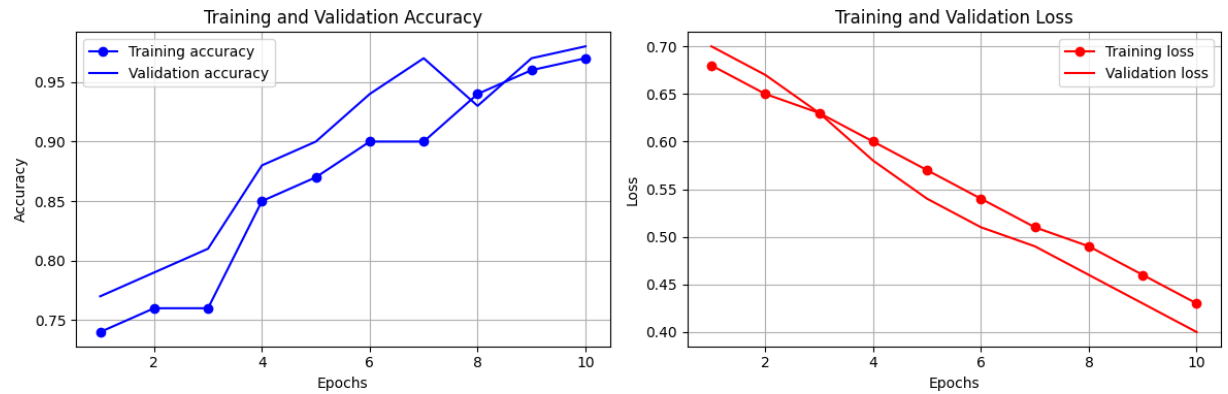
Table 2. Pre-trained CNN models accuracy Model

	Training set	Validation set	Testing set
DenseNet201	98.90	99.50	99.10
EfficientNetB6	94.50	96.00	95.02
MobileNetV2	98.60	99.65	99.40

DenseNet201



EfficientNetB6



MobileNetV2

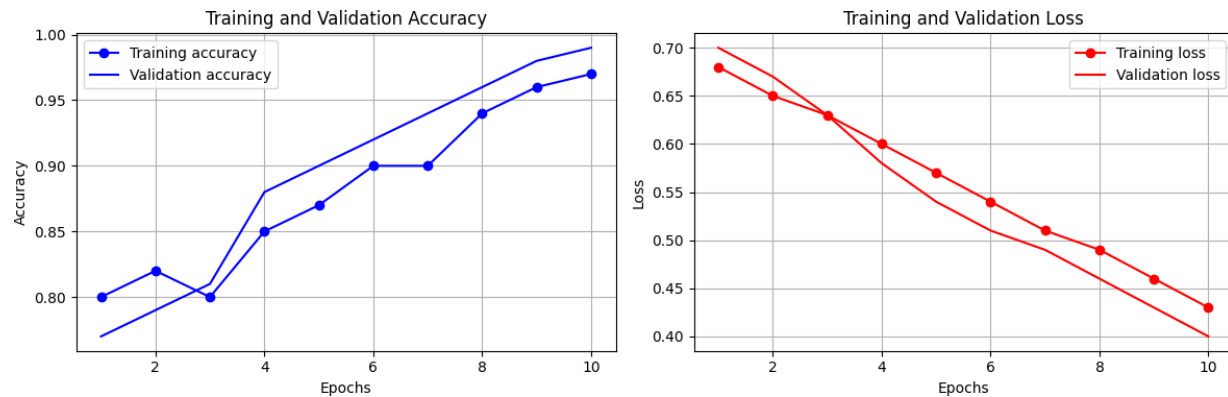


Fig 3. Validation and training loss and accuracy

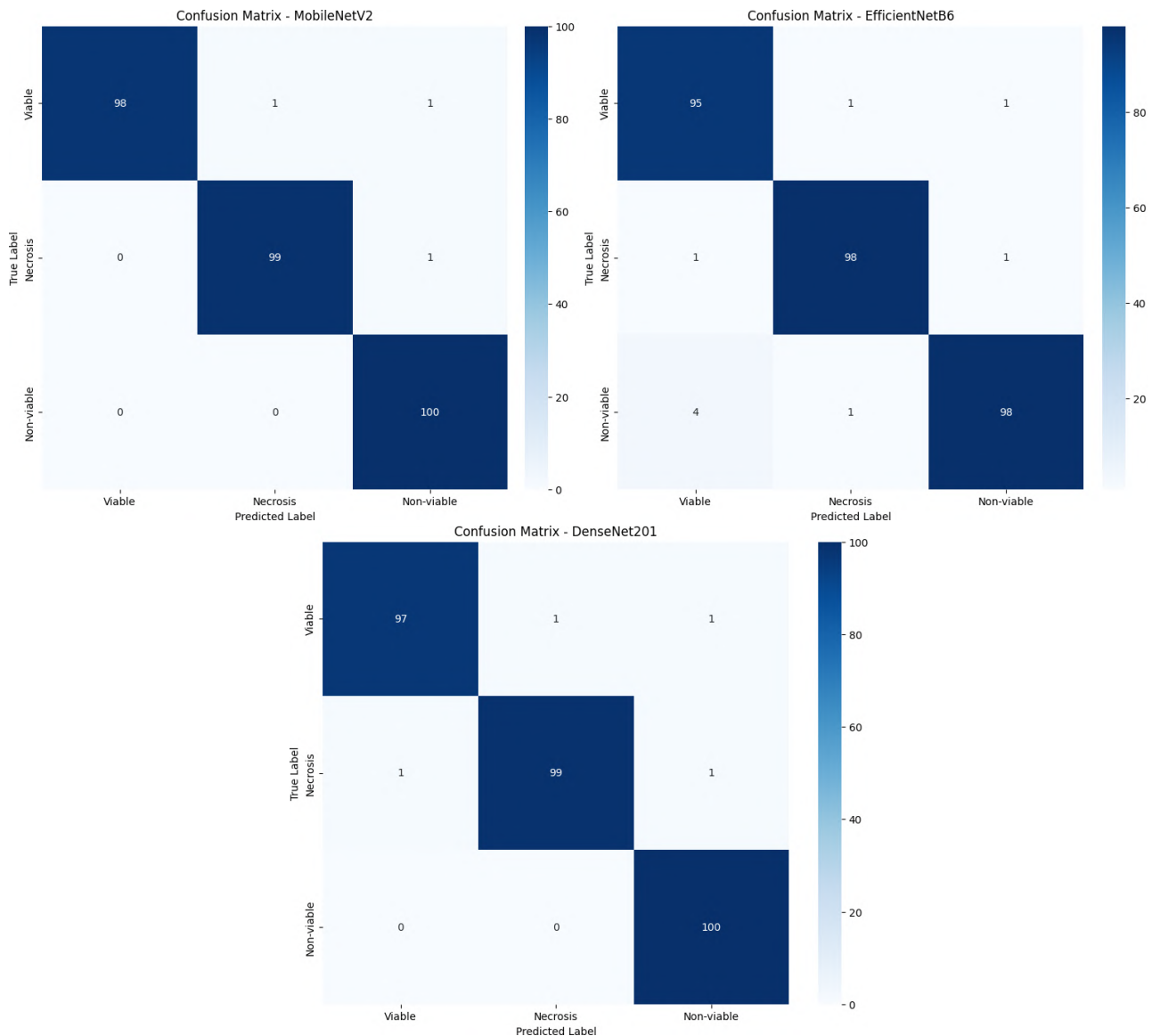


Fig 4. Confusion matrix

True Negatives (Tn): This metric reflects the count of the cases that accurately predict the negative class False Positives (Fp): This metric indicates count of the cases in which the method inaccurately find out the positive class False Negatives (FN): Indicate the count of the cases incorrectly predicts the gloomy class these four metrics—true positives, true negatives, false positives, and false negatives—are essential for assessing the performance of a classification model.

Result and Discussion

The estimation measure in favour of all orders using the three models are the subsequent sections provide a summary of the findings. Figure 3 illustrates the confusion matrix for all classifications conducted using the networks. Table 1 Trainable and Non- trainable parameters of CNN model Table 2 displays the pre-trained CNN accuracy models of

training, validation, and testing sets of deep learning models.

The learning of pre-trained models in this study to analyze and plot the confusion matrix. The accuracy and loss metrics for each epoch during both training and validation phases, utilizing a balanced dataset, are illustrated in Figure 3. Models are trained using a given dataset set of training images, and the models are then validated with fine-tuning of parameters by applying the formularization technique. Every layer's weight in the models is maintained at the same level as the base model by following the idea of transfer learning. The performance outcomes of all models trained utilizing this technique.

Table 1 shows the parameters listed in the three deep-learning models. With the outcome of obtained tailores pre-trained models, evaluate the accuracy of each model. MobileNetV2 demonstrates the best performance, in terms of accuracy (99.40 %).

Secondly represents DenseNet201 (99.10 %). The least one gets (95.02 %) is EfficientNetB6. A model gets great performance under the comparative analysis. The comparisons and analysis have been undertaken to choose the model with the greatest performance. The following illustrates the confusion matrix of the deep learning model.

Fig. 4 shows the confusion matrix for necrosis, Viable tumor, and Non-Viable Tumor employing Pre-trained models are evaluated based on the metrics of precision, recall, and F1 Score for the proposed model. Each of the models generates a considerable volume of output. DenseNet201 acquired accuracy results reached as high as 99 %. EfficientNetB6 achieves an average accuracy of 95.02 %, the lowest mid of all pre-trained models. In contrast, MobileNetV2 demonstrates an average accuracy of 99.40 % while maintaining the shortest execution time. Additionally, average precision and recall metrics were calculated. F1_score achieved for the categorization of cancer subtypes.

Conclusion And Future Work

Osteosarcoma outcomes in unusual augmentation occur in bones increase, in this case, influences the other components. An approach employs a feature fusion technique with deep learning models, specifically EfficientNetB6, MobileNetV2, and DenseNet201, and predicts osteosarcoma by employing training and testing images. Results show MobileNetV2 attained an impressive test accuracy of 99.40 %, with EfficientNetB6 and DenseNet201 achieving accuracies of 95.02 and 99.10 %, respectively.

It indicates that the accuracy of convolutional neural network (CNN) models can be significantly improved through careful hyperparameter optimization. Notably, the application of formularization techniques has enhanced the models' effectiveness. While pre-trained models exist, they require fine-tuning to achieve specific performance goals. MobileNetV2 exhibited a shorter execution time and demonstrated rapid convergence. In the future, we plan to explore other deep-learning models that can deliver similar performance while being more computationally efficient. This investigation aims to reduce computational requirements improve system processing speed, and be effective.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

Self-funded. No external funding.

REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(1): 12-49.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21820>. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(2): 203.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21830>.
2. Yin C., Chokkakula S., Li J., et al. Unveiling research trends in the prognosis of osteosarcoma: A bibliometric analysis from 2000 to 2022. *Heliyon.* 2024; 10(6): e27566.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27566>.
3. Global Cancer Observatory — World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2025.-URL: <https://gco.iarc.fr/en>.
4. Sharma A., Yadav D.P., Garg H., et al. Bone cancer detection using feature extraction machine learning model. *Comput Math Methods Med.* 2021; 2021: 7433186.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/7433186>.
5. Anand D., Arulselvi G., Balaji G.N. Detection of tumor affected part from histopathological bone images using morphological classification and recurrent convoluted neural networks. *Journal of Pharmaceutical Negative Results.* 2022; 4992-5008.-DOI: <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.s09.617>.
6. Ahmed I., Sardar H., Aljuaid H., et al. Convolutional neural network for histopathological osteosarcoma image classification. *Computers, Materials & Continua.* 2021; 69(3): 3365-81.-DOI: <https://doi.org/10.32604/cmc.2021.018486>.
7. Belayneh R., Fourman M.S., Bhogal S., et al. Update on osteosarcoma. *Curr Oncol Rep.* 2021; 23(6).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01053-7>.
8. Wang Z., Lu H., Wu Y., et al. Predicting recurrence in osteosarcoma via a quantitative histological image classifier derived from tumour nuclear morphological features. *CAAI Transactions on Intelligence Technology.* 2023; 8(3): 836-48.-DOI: <https://doi.org/10.1049/cit.2.12175>.
9. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015; 521: 436-444.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14539>.
10. Chen X., Chen H., Wan J., et al. An enhanced AlexNet-Based model for femoral bone tumor classification and diagnosis using magnetic resonance imaging. *J Bone Oncol.* 2024; 48: 100626.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2024.100626>.
11. Chhabra P., Kumar R., Prasad R., et al. Osteosarcoma cancer detection using machine learning techniques. *Innovations in Data Analytics.* 2024; 13-28.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-97-4928-7_2.
12. Chen W., Han Y., Awais Ashraf M., et al. A patch-based deep learning MRI segmentation model for improving efficiency and clinical examination of the spinal tumor. *J Bone Oncol.* 2024; 49: 100649.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2024.100649>.
13. Gawade S., Bhansali A., Patil K., Shaikh D. Application of the convolutional neural networks and supervised deep-learning methods for osteosarcoma bone cancer detection. *Healthcare Analytics.* 2023; 3: 100153.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.health.2023.100153>.
14. Talukder Md.A., Islam Md.M., Uddin Md.A., et al. An efficient deep learning model to categorize brain tumor using reconstruction and fine-tuning. *Expert Systems with Applications.* 2023; 230: 120534.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2023.120534>.
15. Kour P., Mansotra V. Implementation of pretrained models to classify osteosarcoma from histopathological images. *Proceedings of International Conference on Recent Innovations in Computing.* 2024; 589-603.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-97-2839-8_41.
16. Bansal P., Gehlot K., Singhal A., et al. Automatic detection of osteosarcoma based on integrated features and feature

- selection using a binary arithmetic optimization algorithm. *Multimed Tools Appl.* 2022; 81: 8807–8834.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11042-022-11949-6>.
17. Alabdulkreem E., Saeed M.K., Alotaibi S.S., et al. Bone cancer detection and classification using owl search algorithm with deep learning on x-ray images. *IEEE Access.* 2023; 11: 109095–103.-DOI: <https://doi.org/10.1109/access.2023.3319293>.
 18. Alsubai S., Dutta A.K., Alghayadh F., et al. Group teaching optimization with deep learning-driven osteosarcoma detection using histopathological images. *IEEE Access.* 2024; 12: 34089–98.-DOI: <https://doi.org/10.1109/access.2024.3371518>.
 19. Aydın Şimşek Ş., Aydın A., Say F., et al. Enhanced enchondroma detection from x-ray images using deep learning: A step towards accurate and cost-effective diagnosis. *Journal of Orthopaedic Research.* 2024; 42(12): 2826–34.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.25938>.
 20. Liu F., Zhu J., Lv B., et al. Auxiliary segmentation method of osteosarcoma MRI image based on transformer and U-net. *Comput Intell Neurosci.* 2022; 2022: 9990092.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9990092>.
 21. Mohan B.C. Osteosarcoma classification using multilevel feature fusion and ensembles. 2021 IEEE 18th India Council International Conference (INDICON). 2021; 1–6.-DOI: <https://doi.org/10.1109/indicon52576.2021.9691543>.
 22. Misaghi A., Goldin A., Awad M., Kulidjian A.A. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT J.* 2018; 4: 12.-DOI: <https://doi.org/10.1051/sicotj/2017028>.
 23. Fu Y., Xue P., Ji H., et al. Deep model with Siamese network for viable and necrotic tumor regions assessment in osteosarcoma. *Med Phys.* 2020; 47(10): 4895–4905.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mp.14397>.
 24. Aljuaaid H., Alturki N., Alsubaie N., et al. Computer-aided diagnosis for breast cancer classification using deep neural networks and transfer learning. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2022; 223: 106951.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106951>.
 25. Singh O., Kashyap K.L., Singh K.K. Lung and colon cancer classification of histopathology images using convolutional neural network. *SN Computer Science.* 2024; 5(2).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s42979-023-02546-x>.
 26. Aarthy R., Muthupriya V., Kalpana S., Ashok M.V. Bone cancer detection based on histopathology images using optimized temporal spatial multi scale dilated convolutional neural network with MultiNet. 2024 Advances in Science and Engineering Technology International Conferences (ASET). 2024; 01–8.-DOI: <https://doi.org/10.1109/aset60340.2024.10708740>.
 27. Das S., Saikia J., Das S., Goni N. A comparative study of different noise filtering techniques in digital images. *International Journal of Engineering Research and General Science.* 2015; 3(5): 180.-ISSN: 2091-2730.-URL: <https://pnrsolution.org/Datacenter/Vol3/Issue5/25.pdf>.

Received / 11.02.2025

Reviewed / 10.04.2025

Accepted for publication / 19.06.2025

Author Information / ORCID

Sindudevi Jeevanandam / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0772-8332>.

Muthaiya Govindarajan Kavitha / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6942-722X>.





© В.В. Рязанов¹, С.С. Багненко^{1,3}, Г.К. Садыкова¹, В.П. Куценко¹,
А.Н. Оносовская^{1,2}, Д.Д. Ковалева²

Клинический случай капошиформной гемангиоэндотелиомы с синдромом Казабаха — Меритта: трудности диагностики и лечения

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Vladimir V. Ryazanov¹, Sergey S. Bagnenko^{1,3}, Gulnaz K. Sadykova¹,
Valera P. Kutsenko¹, Aleksandra N. Onosovskaya^{1,2}, Dacha D. Kovaleva²

A Clinical Case Report of Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Challenges

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ) — это опасное для жизни заболевание, представляющее собой локально агрессивную и потенциально летальную сосудистую опухоль младенчества. КГЭ в большинстве случаев сопровождается синдромом (феноменом) Казабаха — Мерритта (СКМ).

Описание случая. Клинически КГЭ представляет собой плотную опухоль с неровными краями красно-багрового цвета с бугристой поверхностью и горячую на ощупь. Заболевание часто манифестирует с кожных проявлений, имитируя под маской инфекционного процесса и тем самым осложняя процесс постановки диагноза. Инструментальные методы исследования важны для дифференциации КГЭ от других опухолей, а также для оценки распространенности процесса.

В статье представлен клинический случай диагностики и лечения КГЭ с СКМ у новорожденного ребенка. Используют разные сочетания терапии, опираясь на клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам и в соответствии с международными рекомендациями лечения КГЭ.

Заключение. Стандартизированного протокола лечения данной нозологической формы в России не существует, что значительно осложняет процесс подбора терапии, поэтому заболевание следует рассматривать как клинически сложное, потенциально опасное и требующее дальнейшего изучения.

Ключевые слова: капошиформная гемангиоэндотелиома; синдром Казабаха — Меритта; тромбоцитопения; лечение

Для цитирования: Рязанов В.В., Багненко С.С., Садыкова Г.К., Куценко В.П., Оносовская А.Н., Ковалева Д.Д. Клинический случай капошиформной гемангиоэндотелиомы с синдромом Казабаха — Меритта: трудности диагностики и лечения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 170-176. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2476>

Introduction. Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a life-threatening, locally aggressive, and potentially fatal vascular tumor of infancy. KHE is frequently associated with Kasabach-Merritt syndrome (KMS).

Case Description. Clinically, KHE typically presents as a firm, irregularly margined tumor with a reddish-purple hue, nodular surface, with warmth and flaky texture. The disease often manifests with cutaneous manifestations that may mimic infectious processes, thereby complicating diagnosis. Imaging studies are crucial for differentiating KHE from other tumors and assessing disease extent. This article reports a clinical case of KHE with KMS in a newborn infant. Treatment approaches involve various therapeutic combinations, guided by clinical guidelines for infantile hemangiomas and international recommendations for KHE management.

Conclusion. The absence of a standardized treatment protocol for this condition in Russia significantly complicates therapeutic decision-making. Therefore, KHE with KMS should be regarded as a clinically complex, potentially life-threatening entity requiring further investigation.

Keywords: kaposiform hemangioendothelioma; Kasabach-Merritt syndrome; thrombocytopenia; treatment

For Citation: Vladimir V. Ryazanov, Sergey S. Bagnenko, Gulnaz K. Sadykova, Valera P. Kutsenko, Aleksandra N. Onosovskaya, Dacha D. Kovaleva. A clinical case report of Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 170-176. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2476>

Введение

Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ) — это опасное для жизни заболевание, представляющее собой локально агрессивную и потенциально летальную сосудистую опухоль младенчества. КГЭ в большинстве случаев сопровождается синдромом (феноменом) Казабаха — Мерритта (СКМ), который придает опухоли еще более агрессивное течение, обуславливая высокую летальность (до 30 %) благодаря специфическому симптомокомплексу быстро прогрессирующей в размерах сосудистой опухоли и связанными с ней гемолитической анемией, коагулопатией и тромбоцитопенией потребления. По статистике, заболеваемость КГЭ составляет приблизительно 0,07 на 100 000 детей в год, в популяции мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Около половины случаев обнаруживаются при рождении, в то время как остальные развиваются после неонатального периода, чаще всего в течение первого года жизни. Однако известны случаи, когда патология проявляется позднее, в детстве или даже во взрослом возрасте [1–3].

Впервые данное заболевание было описано еще в 1940 г. педиатрами Хейгом Казабахом и Катариной Мерритт. Позже в 1993 г. Цукерберг впервые обозначил КГЭ как отдельную нозологию опухоли, отличную от детской гемангиомы из-за ее локального инвазивного роста, агрессивного течения и «очагового вида, подобного Капоши». Типичными локализациями ангиомы являются туловище, конечности, шея, паховые и подмышечные области. Как правило, процесс носит локальный характер, однако были описаны и случаи с несколькими очагами поражения. Клинически КГЭ с СКМ представляет собой плотную опухоль с неровными краями, красно-багрового цвета с бугристой поверхностью и горячую на ощупь. В перифокальных областях отмечается распространенная петехиальная сыпь, экхимозы, пропитывание тканей кровью, что является признаками геморрагического синдрома. Нередко отмечают локальный отек, гипертрихоз и гипергидроз, а у некоторых пациентов — выраженный болевой синдром. Часто заболевание манифестирует с кожных проявлений, мимикрируя под инфекционный процесс и тем самым осложняя процесс постановки диагноза. Инструментальные методы исследования важны для дифференциации КГЭ от других опухолей, а также для определения степени заболевания и оценки распространенности процесса. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) либо компьютерной томографии (КТ) обычно визуа-

лизируются сосудистые образования мягких тканей с диффузным поражением. При этом сосуды вокруг этих мягких тканей расширены. Ультразвуковое исследование (УЗИ) информативно при небольших и поверхностных опухолях. На сонограмме патологический очаг выглядит как неопределенное, очаговое или диффузное поражение, ограниченное только подкожно-жировой клетчаткой или проникающее в подлежащую мышцу. При доплерографии образование богато васкуляризовано с высокой скоростью кровотока. Метод позволяет оценить размеры до и после лечения [4].

Патогенез КГЭ остается недостаточно изученным. Известно, что клетки КГЭ экспрессируют сосудистые маркеры CD31 и CD34, рецептор 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептор и лимфатические маркеры D2-40 и PROX1 [5–7, 17, 18]. Эти находки указывают на возможное происхождение из лимфатического эндотелия аналогично саркоме Капоши. Тем не менее, в отличие от последней, частицы вируса герпеса человека 8 (HHV-8) не были обнаружены при гемангиоэндотелиоме, и отсутствуют доказательства ассоциации с инфекцией HHV-8 [7]. Данные о геномных изменениях в этих опухолях ограничены, но было несколько сообщений о мутациях в GNA14 в некоторых случаях [8].

Стандартизированного протокола ведения пациентов с данным заболеванием в России не существует, что значительно осложняет процесс подбора эффективного лечения. Согласно клиническим рекомендациям, стандартная базисная терапия существует только для инфантильных гемангиом. Она заключается в применении таких препаратов, как пропранолол, винкристин, преднизолон и винбластин в разных комбинациях [9, 18]. При злокачественных формах согласованные подходы отсутствуют, поэтому используют всевозможные сочетания, опираясь на клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам и различного рода международные научные публикации, методические рекомендации и другие информационные источники (чаще *off label*).

Большинство специалистов настаивают на индивидуальном подходе, указывая на то, что терапия должна учитывать размеры, локализацию и клинические проявления у каждого конкретного пациента. Рекомендации по лечению осложненной КГЭ были предложены в 2013 г. американской мультидисциплинарной экспертной группой на основе обзора имеющихся доказательств, экспертного мнения и клинического опыта. В качестве первой линии при лечении

СКМ рекомендуются системные глюкокортикостероиды и терапия сиролимусом. Такой подход до сих пор является актуальным и согласно исследованиям показывает более быструю и высокую частоту ответа по сравнению с другими методами лечения, включая системные кортикостероиды, ингибиторы мишени рапамицина, интерферон, радиотерапию, аспирин/тиклопидин и винкристин при лечении гемангиоэндотелиомы [10, 11]. Согласно исследованиям, начальный ответ на терапию сиролимусом достигают по истечении 1–3 нед [12–16].

Однако ведение на глюкокортикостероидах и иммунодепрессантах может вызывать проблемы с подбором доз, поэтому приходится использовать альтернативные методы второй линии терапии. На рис. 1 отражены достоинства и недостатки терапевтических методик, применяемых в течение всего периода практики согласно мультидисциплинарной экспертной группе из США и Канады, которая была предложена в 2013 г. [11]

В связи с этим данное заболевание следует рассматривать как клинически сложное, потенциально опасное и требующее дальнейшего изучения.

Описание клинического случая

Из анамнеза жизни пациента N. известно, что ребенок от 1-й беременности, протекающей на фоне ожирения, железодефицитной анемии и инфекции мочевыводящих путей, выявленной на

20-й неделе. Роды 1-е, срочные в 39 4/7 нед., воды окрашены меконием. Особенности течения родов: экстренная операция кесарева сечения (показания — угрожающая гипоксия плода, отсутствие эффекта от родовозбуждения). При рождении масса тела — 3656 г, длина тела — 48 см, окружность головы — 37 см, окружность груди — 35 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов.

Из анамнеза болезни известно, что при рождении визуально определялось объемное образование в области правого бедра по переднебугорной поверхности, плотное, безболезненное, с неравномерной синюшно-багровой окраской, сопровождающееся неонатальной тромбоцитопенией (рис. 2).

Исходя из клинко-лабораторных данных была заподозрена КГЭ с поражением правого бедра и голени, прогрессирующего течения, осложненная СКМ. По УЗИ — в мягких тканях лоцируется овальной формы образование 10 x 8 x 3,5 см с нечеткими контурами, тонкой капсулой. Структура неоднородная, с очагами повышенной эхогенности, артериальным и венозным кровотоком без достоверных признаков наличия крупных каверн.

Лабораторно наблюдалась картина нормокоагуляции, без признаков анемии и воспаления, тромбоцитопения третьей степени тяжести $28,8 \times 10^9/L$, с минимальной положительной динамикой ($52 \times 10^9/L$). Кровь на α -фетопротеин, хорионический гонадотропин человека — без патологии.

Хирургическое лечение	Ангиография и эмболизация	Лучевая терапия	Кортикостероиды	Цитостатики (Винкристин)	Интерфероны (альфа)	Иммунодепрессанты (Сиролимус)	β -адреноблокаторы (Пропранолол)
Минусы: -Сложная операция (проникновение в крупные нервно-сосудистые структуры) -При тяжелой коагулопатии высокий риск кровотечения. - временное лечение	Минусы: -временный минимальный эффект - эффективен только в сочетании с другими методами лечения	Минусы: - Разрушение сопутствующих тканей -временный эффект -высокий риск онкологических заболеваний	Минусы: -эффективны только в комбинациях -нет достоверных исследований -побочное действие	Минусы: - необходимость центрального доступа	Минусы: -мало данных -развитие спастической диплегии у младенцев до 8 месяцев	Минусы: -токсичность - выраженные побочные действия	Минусы: -низкий процент эффективности -применяется в комбинациях с другими методами лечения
Плюсы: +золотой стандарт +уменьшает объем образования, тем самым улучшает кровоток, увеличивая срок жизни.	Плюсы: +минимизация кровотечения + приводит к повышению уровня тромбоцитов + снижает покраснение образования	Плюсы: + остановка прогрессирования опухоли	Плюсы: + есть частичный ответ	Плюсы: +эффективен у большинства пациентов	Плюсы: +частичный успех	Плюсы: + эффективен у большинства пациентов +улучшение показателей кровотока + есть возможность местной терапии	Плюсы: + есть частичный ответ

Рис. 1. Достоинства и недостатки основных методов лечения при синдроме Казабаха—Мерритта [11]

Fig. 1. Advantages and disadvantages of primary treatment approaches for Kasabach-Merritt syndrome [11]

Была проведена консультация с гематологом и гематологом-онкологом, которые подтвердили диагноз — КГЭ. В связи с этим была назначена гормональная терапия преднизолоном из расчета 2 мг/кг/сут; иммуносупрессивная терапия сиролимусом из расчета 0,8 мг/м²/2 раза в сутки, а также была назначена терапия пропранололом 2–3 мг/кг/сут под контролем гемодинамики.

На КТ с контрастированием (рис. 3) выявлена картина сосудистого образования мягких тканей правого бедра с инфильтрацией прилежащей подкожно-жировой клетчатки. Правосторонняя паховая лимфаденопатия (за счет лимфостаза). Участок более интенсивного контрастирования в области правого бедра — мелкое гиперваскулярное образование.



Рис. 2. Капошиформная гемангиоэндотелиома визуально
Fig. 2. Visual presentation of a kaposiform hemangioendothelioma

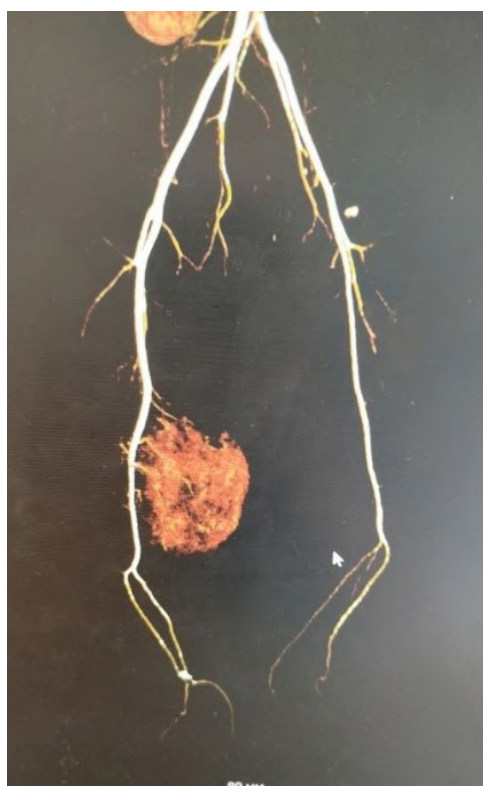


Рис. 3. КТ с внутривенным болюсным контрастированием
Fig. 3. CT scan with intravenous bolus contrast enhancement

Проведена консультация с хирургом, оперативное лечение не показано, рекомендовано продолжение консервативной терапии. На фоне лечения (сиролимус + пропранолол + преднизолон) отмечалась небольшая положительная динамика — складывалось впечатление об уменьшении размеров образования.

На 20-е сутки на фоне приема гормональных препаратов заболевание осложнилось гемоколитом, поэтому было принято решение о постепенной отмене преднизолона и рекомендована голодная пауза в течение двух суток. В связи с высокой концентрацией в крови сиरोлимуса препарат был временно отменен. На 25-е сутки жизни отмечено ухудшение состояния: рост окружности бедра, усиление отека голени и стопы, визуально — кожа натянутая, появились петехиальные элементы на поверхности правого бедра. Лабораторно нарастающая тромбоцитопения потребления, коагулопатия потребления (фибриноген — 1,5 г/л, протромбиновое время — 10,9 сек).

Было проведено МРТ с контрастированием, при котором на фоне выраженного полнокровия визуализировали образование размерами до 55 x 55 x 38 (высота x ширина x передне-задний) однородного изоинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях, неоднородного изогиперинтенсивного на T2-взвешенных изображениях с участками минимального ограничения МР-диффузии в структуре, интенсивно контрастируемое с диффузным умеренным накоплением контраста в подкожной клетчатке.

В связи с повышением плазменной концентрации сиरोлимуса была произведена коррекция дозы препарата. Проведен повторный консилиум, решением которого был запланирован перевод в отделение онкогематологии для тщательного подбора терапии. В плановом порядке на 27-е сутки после рождения пациент был переведен на онкогематологическое отделение.

Было проведено два курса химиотерапии циклофосфаном 50 мг/м²/сут в два введения (28 введений), винбластином 1 мг/м² курсом 14 дней (3 раза/нед). Также возобновили терапию сиरोлимусом/гемангиолом (отменен несколько позже из-за отсутствия ответа на лечение).

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика: изменение цвета кожи в области образования (оттенок сменился с бордового на более бледный), уменьшилась плотность окружающих тканей, отмечено увеличение числа тромбоцитов до $90 \times 10^9/\text{л}$.

После третьего курса химиотерапии по той же схеме количество тромбоцитов достигло $228 \times 10^9/\text{л}$, однако размер образования остался прежним.

После четвертого курса химиотерапии и отсутствия положительной динамики проведено повторное МРТ с контрастированием, которое показало уменьшение размеров объемного образования и отека подкожной клетчатки и мышц (55 x 44 x 20) по сравнению с предыдущим результатом. При КТ-ангиографии сосудов нижних конечностей установлено: от правой поверхностной бедренной артерии отходят множественные тонкие ветви к новообразованию, а также наблюдается расширение поверхностных вен верхней и средней трети бедра. Однако с целью верификации диагноза (исключить синдром избыточного роста тканей, ассоциированного с мутацией PIK3CA — PROS) было принято решение о проведении биопсии, которая подтвердила, что морфология и иммунофенотип биоптата соответствует гемангиоэндотелиоме (CD34, CD31, перифокально D2-40), мутаций в гене PIK3CA не обнаружено. Химиотерапия продолжена, введение цитостатиков переносится без осложнений, проводится динамический контроль концентрации сиролимуса в крови (от 1,81 до 10,79 нг/мл). Тромбоциты продолжили постепенно нарастать в динамике ($318 \times 10^9/\text{л}$ — $439 \times 10^9/\text{л}$), наблюдалась стабилизация системы гемостаза (нормокоагуляция). Учитывая положительную динамику, рекомендованы клинико-диагностический контроль и решение вопроса о продолжении и коррекции терапии.

Обсуждение

Несмотря на определенные достижения в исследовании данной патологии, заболевание по-прежнему представляет собой серьезную клиническую проблему. Прежде всего, это связано с его исключительной редкостью (точная частота встречаемости до сих пор не установлена), которая во многом объясняет распространенность диагностических ошибок. Зачастую за этот синдром принимают любые другие сосудистые аномалии, такие как сосудистые мальформации (с тромбоцитопенией) или гематологические проявления, которые трактуют как самостоятельную патологию, не связанную с сосудистым образованием.

КГЭ с СКМ довольно сложно дифференцировать с другими похожими патологиями, и только при комплексном подходе можно своевременно и правильно поставить диагноз.

Клинические проявления заболевания характеризуются высокой вариабельностью: от анемии и тромбоцитопении до различных кровотечений.

Диагноз подтверждается данными визуализации (КТ или МРТ) пораженной области с проведением обязательного внутривенного контрастирования.

На КТ образование имеет нечеткие, неровные контуры, неоднородную структуру с неравномерным утолщением и тяжистостью мышц и подкожно-жировой клетчатки. Контрастное вещество накапливается неравномерно с преобладанием в венозную фазу.

Прогноз пациентов с КГЭ и СКМ в большинстве случаев неблагоприятный. В первую очередь это связано с отсутствием отработанного в ходе исследований протокола ведения рассматриваемых пациентов.

Заключение

КГЭ, осложненная СКМ, у детей считается агрессивным заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом ввиду быстро нарастающих осложнений. Исходя из рассмотренного клинического случая, можно сделать ряд выводов:

1. Наличие тромбоцитопении у ребенка в первый месяц после рождения требует внимания для исключения патологий. При подозрении на КГЭ необходимо в динамике оценивать состояние системы гемостаза (протромбиновое время, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, D-димер, антитромбин), общий анализ крови и данные УЗИ/КТ/МРТ с контрастом. Наличие коагулопатии потребления, тромбоцитопении, подтверждает диагноз и является фактором осложнения течения заболевания.

2. Единых стандартизированных протоколов терапии КГЭ с СКМ в России не существует, а консервативная терапия не всегда эффективна, поэтому подбор лечения сложен и требует индивидуального подхода с постоянной корректировкой доз.

3. Выбор современного протокола ведения служит основой для благоприятного исхода заболевания, позволяя сократить летальность и продлить жизнь таким пациентам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию представленных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the tenets of the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013.

Informed consent for publication was obtained from all the participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Borst A.J., Eng W., Griffin M., et al. Tpractices and response in kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2024; 71(3): e30779.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.30779>.
2. Croteau S., Liang M., Harry P., et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr*. 2013; 162(1): 142-147.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.044>.
3. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(5): 1085-1089.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.006>.
4. Kim H., Yoo S., Oh S., et al. Ultrasonography of pediatric superficial soft tissue tumors and tumor-like lesions. *Korean J Radiol*. 2020; 21(3): 341-355.-DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0343>.
5. Zukerberg L., Nickoloff B., Weiss S. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17(4): 321-328.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199304000-00001>.
6. Arai E., Kuramochi A., Tsuchida T., et al. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J Cutan Pathol*. 2006; 33(7): 492-497.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00461.x>.
7. Lyons L., North P., Mac-Moune F., et al. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(5): 559-568.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-200405000-00001>.
8. Lim Y., Bacchiocchi A., Jingyao J., et al. GNA14 somatic mutation causes congenital and sporadic vascular tumors by MAPK activation. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(2): 443-450.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.010>.
9. Гемангиома инфантильная — Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация «Ассоциация

- детских кардиологов России», Национальное общество детских гематологов, онкологов, Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов». ID: 769. [Infantile Hemangioma — Clinical Guidelines. All-Russian Public Organization “Association of Pediatric Cardiologists of Russia”. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, All-Russian Public Organization “Russian Association of Pediatric Surgeons”. ID: 769 (In Rus)].
10. Liu X.H., Li J.Y., Qu X.H., et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Int J Cancer*. 2016; 139(7): 1658-1666.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30216>.
 11. Drolet B., Cameron C., Brandão L., et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*. 2013; 163(1): 285-291.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.080>.
 12. Adams D., Cameron C., Hammill A., et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137(2): e20153257.-DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3257>.
 13. Blatt J., Stavos J., Moats-Staats B., et al. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(7): 1396-1398.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.22766>.
 14. Wang Z., Li K., Dong K., et al. Successful treatment of Kasabach-Merritt phenomenon arising from Kaposiform hemangioendothelioma by sirolimus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 37(1): 72-73.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000068>.
 15. Jahnel J., Lackner H., Reiterer F., et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: from vincristine to sirolimus. *Klin Padiatr*. 2012; 224(6): 395-397.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323823>.
 16. Любимская Э.С., Бусько Е.А., Гончарова А.Б., et al. Визуализация микрососудистого русла при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании в диагностике опухолей мягких тканей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2025; 24(1): 31-38.-DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-1-31-38>. [Lyubimskaya E.S., Busko E.A., Goncharova A.B., et al. Visualization of the microvascular bed with contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of soft tissue tumors. *Regional Circulation and Microcirculation*. 2025; 24(1): 31-38.-DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-1-31-38>.
 17. Хабарова Р.И., Кулева С.А., Иванова С.И., et al. Лучевая терапия как метод salvage-терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха — Мерритта. *Медицинский алфавит*. 2021; (19): 12-17.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-12-17>. [Khabarova R.I., Kuleva S.A., Ivanova S.I., et al. Radiation therapy as a method of salvage therapy for Kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma associated with the Kasabach-Merritt phenomenon. *Medical Alphabet*. 2021; (19): 12-17.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-12-17> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 15.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Владимир Викторович Рязанов / Vladimir V. Ryazanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>, SPIN: 2794-6820, AuthorID: 425550.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN: 4389-9374, AuthorID: 57425014500.

Гульназ Камальдиновна Садыкова / Gulnaz K. Sadykova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518x>, SPIN: 3115-7430, AuthorID: 908089.

Валерий Петрович Куценко / Valery P. Kutsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1906>, SPIN: 5760-0218, AuthorID: 841498.

Александра Никитична Оносовская / Alexandra N. Onosovskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5507-4482>, SPIN: 2796-5250, AuthorID: 1282470.

Дарья Дмитриевна Ковалева / Darya Dmitrievna Kovaleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6236-4526>, SPIN: 9878-4125, AuthorID: 1148509.





© Д.Д. Дорохова, М.Г. Шатохина, Н.А. Плахотина, Г.Е. Труфанов

Диагностический алгоритм метастазов BRAF V600E-ассоциированной беспи́гментной меланомы головного мозга и мозговых оболочек без выявленного первичного очага (клинический случай)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Daria D. Dorokhova, Maria G. Shatokhina, Nadezhda A. Plakhotina, Gennadii E. Trufanov

Diagnostic Algorithm for Brain and Leptomeningeal Metastases of BRAF V600E-Associated Amelanotic Melanoma with an Unknown Primary Site (Clinical Case Report)

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

В данной статье освещен клинический случай диагностического поиска у женщины 35 лет с метастазами BRAF V600E-ассоциированной беспи́гментной меланомы головного мозга и мозговых оболочек без выявленного первичного очага. При магнитно-резонансной диагностике отсутствуют специфические изменения сигнальных характеристик и паттерны контрастирования при этом типе опухоли.

Ключевые слова: беспи́гментная меланома; магнитно-резонансная томография; мутация BRAF V600E

Для цитирования: Дорохова Д.Д., Шатохина М.Г., Плахотина Н.А., Труфанов Г.Е. Диагностический алгоритм метастазов BRAF V600E-ассоциированной беспи́гментной меланомы головного мозга и мозговых оболочек без выявленного первичного очага (клинический случай). *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 177-181.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2576>

This article presents a clinical case detailing the diagnostic investigation of a 35-year-old woman with BRAF V600E-associated amelanotic melanoma metastases to the brain and leptomeninges, where a primary tumor site was not identified. MRI findings in this tumor type lack specific signal characteristics and definitive contrast-enhancement patterns.

Keywords: amelanotic melanoma; magnetic resonance imaging; BRAF V600E mutation; targeted therapy

For Citation: Daria D. Dorokhova, Maria G. Shatokhina, Nadezhda A. Plakhotina, Gennadii E. Trufanov. Diagnostic algorithm for brain and leptomeningeal metastases of BRAF V600E-associated amelanotic melanoma with an unknown primary site (clinical case report). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 177-181.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2576>

✉ Контакты: Дорохова Дария Дмитриевна, dariadorokhova@yandex.ru

Введение

Беспи́гментная (амеланотическая) меланома — редко встречающийся агрессивный вариант меланомы, составляющий примерно 2–8 % случаев, при котором в клетках опухолевой ткани отсутствует выработка пигмента меланина [1]. Очаги на коже имеют форму в виде узелков, папул, разные размеры и цвет от розового до бесцветного, могут сливаться с общим фоном кожи или имитировать другие кожные заболевания [2] и интерпретироваться неверно. Алгоритм ABCD, применяющийся в диагностике пигментированного варианта меланомы, ограничен из-за отсутствия характерного изменения цвета [3, 4], первичная опухоль не обращает на себя внимание и остаётся не распознана. В подобном случае очаги беспи́г-

ментной меланомы в других органах рекомендуется называть метастазами без выявленного первичного очага [5]. При амеланотической меланоме наблюдается наиболее неблагоприятный прогноз и низкий показатель пятилетней выживаемости до 58,8 % [6]. Агрессивное течение обусловлено встречающимися мутациями в гене BRAF V600E [7], при этом частота встречаемости поражения головного мозга при неметастатической форме составляет 0,6 %, а при метастатической форме — 28,2 % [8]. Учитывая особенности беспи́гментной меланомы, опухоль трудно поддается диагностике и выявляется на стадии отдаленного метастазирования [9]. В выявлении метастазов ведущим методом диагностики является магнитно-резонансная томография, однако, в отличие от пигментной меланомы, беспи́гментный вариант не имеет

специфических сигнальных характеристик из-за отсутствия меланина [10, 11], дифференциальный ряд представлен широким спектром первичных и вторичных опухолей головного мозга.

Описание случая

Пациентка Ф., 35 лет, на фоне психоэмоционального стресса стала отмечать приступы распирающей головной боли, сопровождающейся низкочастотным шумом в ушах, напряженностью мышц шеи, нарушением речи, невозможностью прочитать печатный текст. При очередном приступе впервые появилось вращательное головокружение, усиливающееся в горизонтальном положении и при поворотах головы, сопровождающееся тошнотой и рвотой. В связи с указанными симптомами пациентка была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в городскую больницу, обследована в приёмном отделении. При осмотре кожных покровов подозрительных участков не выявлено. По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, выявлено образование в области переднего рога правого бокового желудочка без зоны перифокального отёка, компримирующее правый боковой желудочек с локальным участком смещения срединных структур до 8 мм, также на уровне тела правого бокового желудочка обнаружен аналогичный очаг с зоной перифокального отёка до 5 мм. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Пациентка консультирована нейрохирургом, оперативное лечение на момент осмотра не показано, рекомендовано дообследование и консультация онколога. С целью уточнения природы указанных образований выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, при которой выявлены схожие по сигнальным характеристикам множественные солидные образования с четкими и ровными контурами, неоднородной структурой, гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и признаками ограничения диффузии (при $b = 1\ 000$). Крупное образование размерами $26 \times 19 \times 24$ мм локализовано в переднем роге правого бокового желудочка, компримирует переднюю прозрачную перегородку, клюв мозолистого тела и головку хвостатого ядра (рис. 1, А, В). Срединные структуры в области передних рогов смещены влево с признаками компрессии переднего рога левого бокового желудочка.

Образование меньших размеров $16 \times 13 \times 7$ мм располагалось в стволе мозо-

листого тела, с признаками его компрессии и зоной перифокального отека (рис. 1, Б).

После введения гадолиний содержащего контрастного вещества отмечено его гетерогенное накопление вышеописанными образованиями, при этом выявлены более мелкие узловые образования, не визуализируемые на доконтрастных сериях — в правой гемисфере мозжечка размерами $6 \times 5 \times 5$ мм и субэпендимарно по правой стенке IV желудочка размерами $4 \times 2 \times 4$ мм (рис. 1, В), а также в стволе мозолистого тела размерами $4 \times 6 \times 5$ мм (рис. 1, Г). Прослеживается лептоменигеальный паттерн контрастирования вдоль поясной борозды теменной доли справа (рис. 1, Г). На основании сигнальных характеристик и характера контрастирования предположен вторичный характер обнаруженных образований.

Для оценки распространенности процесса выполнена совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, по результатам которой распределение радиофармпрепарата в головном мозге равномерное, симметричное ввиду низкой специфичности данного радиофармпрепарата. Патологии органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, а также признаков патологической метаболически активной ткани не выявлено.

Для получения биопсийного материала и частичного удаления опухоли пациентке проведено оперативное вмешательство в объёме костно-пластической трепанации черепа с применением нейрофизиологического мониторинга из переднего транскалезного доступа, успешно удален крупный очаг из переднего рога правого бокового желудочка. Удаление очагов меньших размеров из мозжечка, дна IV желудочка и ствола мозолистого тела нецелесообразно. В раннем послеоперационном периоде неврологическая симптоматика регрессировала. Выполнено иммуногистохимическое исследование операционного материала, по данным которого опухоль состоит из круглых эпителиоидных клеток с митозами, формирующих гнездные скопления, альвеолярные структуры (рис. 2, А, Б). Отмечена позитивная реакция в опухоли на s100 , SOX10 , melan-A , HMB45 , слабо позитивная на GFAP , негативная на CK-Pan , TTF1 , EMA , мозаичная реакция на p53 (дикий тип), KI-67 — 30 %. Выполнено генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения активирующих мутаций в гене BRAF , исследован 15 экзон (p.V600E , p.V600K , p.V600D , p.V600R , p.V600Ec) — обнаружена мутация в гене BRAF (p.V600E). Полученные данные указывают на наличие в предоставленном материале клеток беспигментной меланомы метастатической природы.

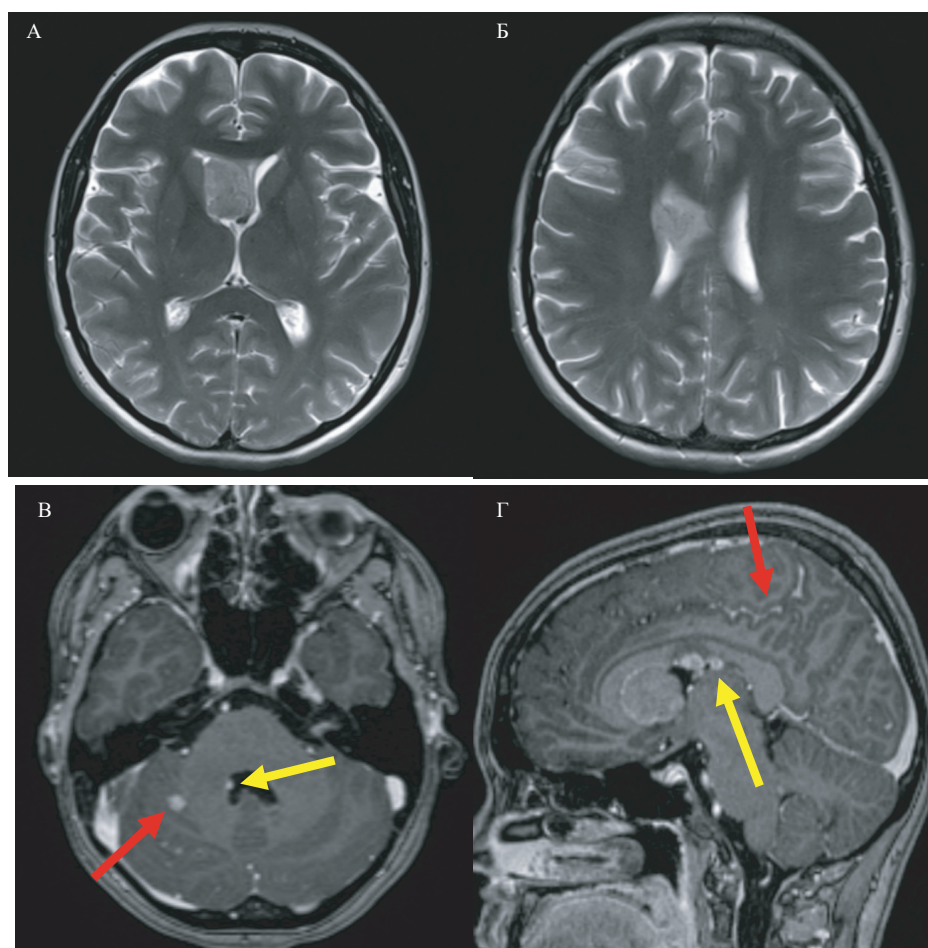


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием. А — T2-ВИ, аксиальная плоскость — образование переднего рога правого бокового желудочка, смещение срединных структур; Б — T2-ВИ, аксиальная плоскость — образование ствола мозолистого тела, перифокальный отек; В — T1-ВИ MP-RAGE P2 ISO, аксиальная плоскость, постконтрастная серия — образования в правой гемисфере мозжечка (красная стрелка) и в правой стенке IV желудочка (желтая стрелка); Г — T1-ВИ MP-RAGE P2 ISO, сагиттальная плоскость, постконтрастная серия — лептоменингеальный тип контрастирования (красная стрелка).
Мелкое образование мозолистого тела (желтая стрелка)

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement. A — T2-WI, axial plane. Tumor of the anterior horn of the right lateral ventricle, midline shift; Б — T2-WI, axial plane. Tumor of the corpus callosum body, peritumoral edema; В — T1-WI MP-RAGE sequence, axial plane, post-contrast series. Tumors in the right cerebellar hemisphere (red arrow) and in the right lateral wall of the fourth ventricle (yellow arrow); Г — T1-WI MP-RAGE sequence, sagittal plane, post-contrast series. Leptomeningeal enhancement is present (red arrow). Small lesion (yellow arrow) in the corpus callosum

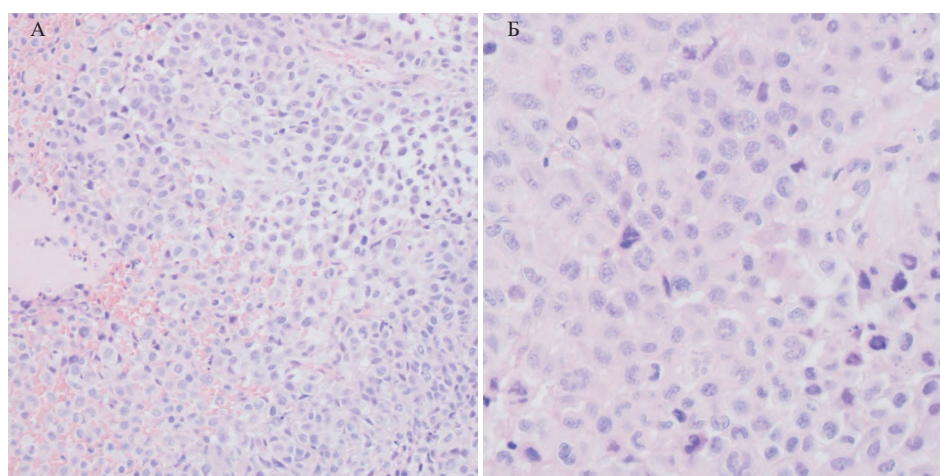


Рис. 2. Микропрепарат операционного материала опухоли головного мозга. Окраска гематоксилин-эозин. А — ув. 200. Гнездовые скопления и альвеолярные структуры, состоящие из круглых эпителиоидных клеток; Б — ув. 400. Круглые эпителиоидные клетки с митозами

Fig. 2. Histopathological specimen of the brain tumor resection. Hematoxylin and eosin (H&E) stain. А — $\times 200$ magnification. The tumor shows nested and alveolar architectural patterns composed of round, epithelioid cells; Б — $\times 400$ magnification. Round, epithelioid tumor cells with visible mitotic figures

Решением консилиума выставлен окончательный диагноз — множественные метастазы беспи́гментной меланомы головного мозга и оболочек с мутацией в гене BRAF V600E. Пациентке назначена таргетная терапия под наблюдением онколога по месту жительства. Несмотря на проводимое лечение, спустя пять месяцев констатирован летальный исход.

Обсуждение

Метастазирование беспи́гментной меланомы с мутацией в гене BRAF V600E в структуры головного мозга является сложным клиническим случаем. Мутации в гене BRAF V600E сопряжены с агрессивным течением, а пятилетняя выживаемость составляет не более 58,8 %. Магнитно-резонансная томография является ведущим методом визуализации поражений центральной нервной системы, однако в случае метастазов беспи́гментной меланомы, возможности метода в плане дифференциальной диагностики с другими опухолями головного мозга и оболочек часто ограничены. Это обусловлено тем, что сигнальные характеристики и паттерны контрастирования ввиду отсутствия меланина являются неспецифичными.

Доказано, что только морфологическая верификация методом иммуногистохимического исследования со специфическим антителом Melan-A позволяет дифференцировать поражение с другими опухолями, а статус мутации в гене BRAF V600E определяет выбор дальнейшей лекарственной терапии.

Приведённый случай демонстрируется для повышения осведомлённости врачей лучевой диагностики в выявлении подобных редких случаев метастазирования беспи́гментной меланомы.

Заключение

Беспи́гментная меланома встречается реже пигментированной меланомы, составляя всего 2–8 % случаев. Крайне агрессивный вариант течения имеют случаи с мутацией в гене BRAF V600E, обуславливающей низкий процент выживаемости. Частота метастазирования в головной мозг и мозговые оболочки составляет от 0,6 до 28,2 %. Первичный очаг беспи́гментной меланомы часто не обнаруживается при осмотре, т. к. не имеет типичных для меланомы признаков. При наличии неврологической симптоматики рекомендуется проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием с целью раннего выявления вторичных изменений, т. к. данный метод является стандартом нейровизуализации метастатических очагов [12]. Вторичные злокачественные

новообразования головного мозга и мозговых оболочек в случае беспи́гментной меланомы представляют трудную диагностическую задачу в силу отсутствия специфических сигнальных магнитно-резонансных характеристик и паттернов контрастирования, однако должны быть верно интерпретированы в соответствии с возможным дифференциальным диагностическим рядом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent for publication of the data was obtained from the patient.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Дорохова Д. Д. — написание статьи, анализ литературы на тему статьи, иллюстративный материал с комментариями, наблюдение за пациентом, интерпретация магнитно-резонансных исследований;

Шатохина М.Г. — описание магнитно-резонансных исследований, консультация по теме клинического случая;

Плахотина Н.А. — сбор данных магнитно-резонансных исследований, предоставление данных наблюдения за пациентом;

Труфанов Г.Е. — научные консультации, дизайн статьи, курация 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 или добросовестностью любой части работы.

Authors' Contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria. Dorokhova D.D. — Writing – original draft, literature review, figure processing and comments, patient follow-up, MRI image analysis and interpretation;

Shatikhina M.G. — Description and analysis of MRI findings, case study consultation;

Plakhotina N.A. — MRI findings data collection, provision of patient follow-up data;

Trufanov G.E. — Scientific consultations, article design, project administration, review & editing.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects

of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chacón M., Pfluger Y., Angel M., et al. Uncommon subtypes of malignant melanomas: A review based on clinical and molecular perspectives. *Cancers*. 2020; 12(9): 2362.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12092362>.
2. Altamirano De La Cruz A.G., Santoyo Reza C.A., Lugo Rincón-Gallardo F.J., et al. Unseen aggressor: A case of amelanotic melanoma with orbital metastasis and imaging-pathology correlation. *Cureus*. 2025; 17(7): e88333.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.88333>.
3. Misiąg P., Molik K., Kisielewska M., et al. Amelanotic melanoma — biochemical and molecular induction pathways. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(21): 11502.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252111502>.
4. Stojkovic-Filipovic J., Kittler H. Dermatoscopy of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12(6): 467-72.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.12368>.
5. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. *Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрава России*. 2025.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/921_1. [Skin and mucosal melanoma. Clinical recommendations. *Clinical recommendations rubricator: Russian Ministry of Health*. 2025.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/921_1. (In Rus)].
6. Guo W., Yin G., Liu H., et al. Matched analysis of the prognosis of amelanotic and pigmented melanoma in head and neck. *Acta Otolaryngol*. 2020; 140(9): 777-780.-DOI: <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1763456>.
7. Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges. *Am J Cancer Res*. 2020; 10(4): 1103-1114.-DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368388/>.
8. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., et al. Метастатическое поражение центральной нервной системы. Клинические рекомендации RUSSCO. Часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2025; 15(3s2-1.1): 255-266.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-11>. [Naschletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh., et al. Metastatic lesions of the central nervous system. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.1. *Zlokachestvennye Opukholi = Malignant Tumors*. 2025; 15(3s2-1.1): 255-66.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-11>. (In Rus)].
9. Nielsen F.L., Sepehri M. Amelanotic melanomas are often diagnosed at an advanced stage. *Ugeskrift Laeger*. 2023; 185(17): V10220605.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37114579/>.
10. Fujita J., Tomita Y., Ichimura K., et al. A unique case of intracranial amelanotic melanoma with BRAF V600E mutation successfully treated via molecular-targeted therapy. *NMC Case Rep J*. 2023; 10: 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.2176/jns-nmc.2022-0227>.
11. Zhang S., Wang W., Su X., et al. Amelanotic meningeal melanoma with leptomeningeal dissemination: A case report and systematic literature review. *World Neurosurg*. 2019; 122: 229-239.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.199>.
12. Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2024.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/534_3. [Secondary malignant neoplasm of the brain and meninges. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/534_3 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 22.10.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 06.03.2026

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Дария Дмитриевна Дорохова / Daria D. Dorokhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3646-4439>; eLibrary SPIN-code: 2161-0857.

Мария Геннадьевна Шатохина / Maria G. Shatokhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0485-4586>; eLibrary SPIN-code: 8711-0930.

Надежда Александровна Плахотина / Nadezhda A. Plakhotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9131-7924>; eLibrary SPIN-code: 1740-5486.

Геннадий Евгеньевич Труфанов / Gennadii E. Trufanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>; eLibrary SPIN-code: 3139-3581.



© А.А. Льянова¹, Л.Ю. Владимирова¹, Н.Н. Тимошкина¹, С.В. Тюрина²

Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи: перспективы прецизионной терапии (обзор литературы)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Aza A. Lyanova¹, Lyubov Y. Vladimirova¹, Natalia N. Timoshkina¹, Sofya V. Tyurina²

Molecular Genetic Features of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Prospects for Precision Therapy (Literature Review)

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) прочно входит в десять наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. Более чем у половины пациентов с ПРГШ наблюдается рецидив заболевания и/или метастазирование, что снижает показатели выживаемости. Известны основные факторы риска развития опухолевого процесса у данной категории больных — это употребление табака и/или алкоголя, а также инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на клинические, гистологические и молекулярные различия между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными плоскоклеточными карциномами головы и шеи, современные подходы к их лечению остаются одинаковыми. Тем не менее, проводятся многочисленные клинические испытания для тестирования новых терапевтических подходов с учетом молекулярно-генетического профиля ПРГШ. В обзоре представлены данные о различных биологических и молекулярно-генетических подтипах ПРГШ, что помогает проанализировать направления в молекулярно-нацеленной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи; ВПЧ; *EGFR*; *TP53*; *MET*; *KRAS*

Для цитирования: Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Тимошкина Н.Н., Тюрина С.В. Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи: перспективы прецизионной терапии (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 182-192.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2430

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) ranks among the ten most common malignancies worldwide. Over half of HNSCC patients experience disease recurrence and/or metastasis, significantly reducing survival rates. The primary risk factors for tumor development in this patient population include tobacco and/or alcohol use, as well as human papillomavirus (HPV) infection. Despite well-established clinical, histological, and molecular distinctions between HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas, current treatment approaches remain largely uniform. However, numerous clinical trials are underway to evaluate novel therapeutic strategies that account for the molecular genetic profile of HNSCC. This review synthesizes current knowledge on the diverse biological and molecular subtypes of HNSCC, providing insights into emerging directions for molecularly targeted therapy in this disease.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; HPV; *EGFR*; *TP53*; *MET*; *KRAS*

For Citation: Aza A. Lyanova, Lyubov Y. Vladimirova, Natalia N. Timoshkina, Sofya V. Tyurina. Molecular genetic features of squamous cell carcinoma of the head and neck: prospects for precision therapy (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 182-192.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2430

✉ Контакты: Льянова Аза Ахметовна, blackswan-11@mail.ru

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) — гетерогенная группа заболеваний органов головы и шеи, различающаяся клиническими, гистологическими и молекулярно-генетическими характеристиками. Основными факторами риска развития ПРГШ являются курение табака, злоупотребление крепкими спиртными

напитками, канцерогены окружающей среды и инфицирование вирусом папилломы человека. Эпидемиологические исследования и определение факторов риска развития ПРГШ привели к выявлению двух основных подтипов опухолей: ВПЧ-положительной и ВПЧ-отрицательной [1]. Связь между плоскоклеточным раком головы и шеи и ВПЧ первоначально была описана Kari и Stina Syrjänen в 1983 г., когда ими было

обнаружено, что 40 биоптатов из 40 плоскоклеточных карцином полости рта обладают морфологическими и иммуногистохимическими признаками ВПЧ-инфицирования [2]. В дальнейшем было выявлено, что ВПЧ-положительные опухоли имеют более благоприятный прогноз, чаще всего встречаются в ротоглотке, инфицирование происходит преимущественно половым путем, рост заболеваемости чаще отмечен в развитых странах.

В целом, плоскоклеточная карцинома головы и шеи остается грозной проблемой современной онкологии ввиду ее агрессивного течения и ограниченных терапевтических возможностей. Пятилетняя выживаемость больных данной патологией остается невысокой [3–4]. Основными методами лечения локальных форм заболевания является радикальное хирургическое лечение и лучевая/химиолучевая терапия. Высокая частота рецидивов, резистентность к химиолучевой терапии и снижение качества жизни считаются основными проблемами для данной категории больных.

Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика подтипов ПРГШ

Классификация ПРГШ	Генетические нарушения
Базальный подтип	- Активация пути EGFR; - инактивация <i>NOTCH1</i> и сигналинга окислительного стресса; - мутации в генах <i>CASP8</i> и <i>HRAS</i>
Мезенхимальный подтип	- Экспрессия генов EMT; - высокая экспрессия CD56 и мутации HLA класса I
Атипичный подтип	- ВПЧ+ опухоли с высокой экспрессией генов <i>CDKN2A</i> , <i>LIG1</i> и <i>RP42</i> ; - наличие мутаций в гене <i>PIK3CA</i> и отсутствие амплификации хромосомы 7
Классический подтип	Экспрессия генов, связанных с табакокурением: мутации в <i>TP53</i> , потеря <i>CDKN2A</i> , амплификация хромосомы 3q и изменение генов окислительного стресса

Table 1. Molecular and genetic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) subtypes

Subtype	Genetic Alterations
Basal	- EGFR pathway activation - <i>NOTCH1</i> and oxidative stress signaling inactivation - mutations in genes <i>CASP8</i> and <i>HRAS</i>
Mesenchymal	- Gene expression of EMT - high expression of CD56 and HLA class I mutations
Atypical	- HPV positive tumor status with high gene expression of <i>CDKN2A</i> , <i>LIG1</i> and <i>RP42</i> - presence of <i>PIK3CA</i> mutations and lack of chromosome 7p amplification
Classical	-signature of tobacco-smoking exposure: <i>TP53</i> mutations, <i>CDKN2A</i> loss, chromosome 3q amplification and oxidative stress gene alterations

Пациенты с рецидивирующим/метастатическим опухолевым процессом являются кандидатами для системной противоопухолевой терапии [5]. Кроме того, для пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ показана таргетная терапия, включающая цетуксимаб — моноклональное антитело, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Однако лишь небольшая часть пациентов продемонстрировала положительный ответ на терапию цетуксимабом [6]. Для лечения ПРГШ разработаны несколько препаратов, предназначенных для других сигнальных путей, которые на сегодняшний день находятся на стадии клинических испытаний. Препарат иммунотерапии пембролизумаб — ингибитор иммунных контрольных точек, нацеленный на опухолевые клетки, имеющие высокий уровень экспрессии PD-L1, был одобрен для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ. К сожалению, частота ответов на пембролизумаб также довольно низкая и составляет всего 20 % [7].

Очевидно, резистентность большей доли ПРГШ к разным схемам терапии связана с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. В 2002 г. Belbin впервые сообщил, что ПРГШ можно классифицировать по экспрессии генов на четыре основных подтипа: базальный, мезенхимальный, атипичный и классический [8]. Это было подтверждено в исследованиях независимой когорты из 138 пациентов, проведенных в Университете Северной Каролины [9–10] (табл. 1).

Базальный подтип характеризуется активацией пути EGFR и, напротив, инактивацией *NOTCH1* и сигнального пути окислительного стресса. Данный подтип также включает опухоли с мутациями в генах *CASP8* и *HRAS*. Мезенхимальный подтип отличается экспрессией генов эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), а также высокой экспрессией CD56 и мутациями генов HLA I комплекса. Атипичный подтип в основном состоит из ВПЧ-положительных опухолей с высокой экспрессией генов *CDKN2A*, *LIG1* и *RP42*; характеризуется наличием активирующих мутаций в спиральном домене *PIK3CA* и отсутствием амплификации хромосомы 7, что связано с низкой частотой амплификации *EGFR*. Классический подтип наблюдается у заядлых курильщиков с локализацией в гортани, проявляется в виде инактивирующих мутаций в *TP53*, потери онкосупрессора *CDKN2A*, амплификации хромосомы 3q и aberrантных изменений генов окислительного стресса [9–10]. Исследования хромосомных аномалий, характерных для конкретных стадий развития плоскоклеточной кар-

циномы, позволили соотнести их с гистологической моделью прогрессирования ПРГШ [11]. На ранних стадиях трансформации нормальной слизистой оболочки эпителия головы и шеи до гиперплазии происходит потеря области 9p21, которая включает гены-супрессоры опухоли (*TSG*) *CDKN2A* (кодирует p16INK4A ингибитор циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6) и *ARF* (кодирует p14 — стабилизатор p53). Процесс развития гиперплазии до дисплазии характеризуется потерей 3p21 и 17p13, *TP53*. Переход от дисплазии к карциноме *in situ* включает потерю 11q13, 13q21 и 14q32, в то время как потеря 6p, 8, 4q27 и 10q23 наблюдается при прогрессировании до инвазивной карциномы [11]. В итоге для полной трансформации в инвазивный ПРГШ могут потребоваться сложные генетические изменения, занимающие некоторое время.

Секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяет в короткие сроки получать информацию о полногеномных изменениях в десятках и сотнях образцах, что облегчает определение новых терапевтических мишеней и потенциальную персонализацию схем лечения на основе мутационного профиля опухоли. Генетические профили ПРГШ, депонированные в Атлас генома рака (TCGA), демонстрируют для каждого подтипа ПРГШ множественные генетические и эпигенетические изменения, включая точечные мутации, делеции, aberrантное метилирование промоторов и амплификацию онкогенов, связанных, в том числе, с хроническим воздействием основных факторов риска [11–12]. Выявлены также молекулярные механизмы онкогенеза, общие для большинства пациентов с ПРГШ. Рассмотрим основные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез и развитие ПРГШ в зависимости от статуса ВПЧ, и перспективы разработки персонализированной терапии.

***TP53* и регулирование клеточного цикла**

TP53 является наиболее часто мутирующим супрессором опухоли в ПРГШ, особенно в ВПЧ-отрицательных опухолях. Почти все ПРГШ характеризуются нарушением клеточного цикла, при этом утрата функциональной активности *p53* и/или *CDKN2A*, а также амплификация *CCND1* являются основными механизмами данного процесса [13]. Потеря функции *p53* дикого типа способствует инвазии, метастазированию, геномной нестабильности и пролиферации опухолевых клеток. В ВПЧ-положительных опухолях основными причинами нарушений клеточного цикла становятся подавление *p53* и *RB1* вирусными белками Е6 и Е7 и локальная амплификация *E2F1* [13].

Предполагается, что в случаях ПРГШ с мутантным *TP53* оптимальной терапевтической стратегией будет сочетание ингибиторов *CHK1/2* с лучевой терапией или агентами, повреждающими ДНК [14]. Однако отметим, что роль отдельных типов мутаций гена *TP53* в прогнозировании ответа на ингибирование *CHK1/2* при ПРГШ остается неизвестной. Особый клинический интерес представляет использование ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) при лечении ПРГШ с мутантным *CCND1*. Ингибиторы CDK4/6 рибоциклиб и палбоциклиб, которые улучшают выживаемость пациентов с гормон-зависимым HER2-негативным метастатическом раком молочной железы [14], в настоящее время находятся на стадии изучения при лечении ПРГШ в клинических исследованиях 1 фазы. Ингибитор киназы WEE-1 AZD1775, который блокирует контрольную точку G2, ингибируя фосфорилирование CDK1, в настоящее время тестируется при ПРГШ в неоадьювантном режиме в сочетании с химиотерапией (NCT02508246) и при локорегионарном прогрессировании в сочетании с химиолучевой терапией (NCT02585973) [15].

EGFR

EGFR чрезмерно экспрессируется в 80–90 % случаев ПРГШ и связан с плохим прогнозом, а изменения в нуклеотидной последовательности гена *EGFR* наблюдаются примерно у 15 % пациентов с ПРГШ, преимущественно в ВПЧ-отрицательных опухолях. Амплификация *EGFR*, а также перестройка *EGFRvIII* крайне редки при ПРГШ и не зависят от статуса ВПЧ, и вряд ли могут быть применены в качестве прогностических биомаркеров для персонализированной терапии. Предполагается, что генетические изменения *EGFR* не являются драйверными для ПРГШ, но стимулируют рост опухоли. Количество копий гена *EGFR* или уровень экспрессии белка EGFR не предсказывают эффективность целевой терапии цетуксимабом [16].

Тем не менее, ингибиторы *EGFR* являются единственными одобренными целевыми препаратами. Цетуксимаб улучшает выживаемость пациентов как при локорегиональном прогрессировании, так и при рецидивах или метастазах в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией соответственно, однако эффективность его ограничена [17]. Резистентность к анти-*EGFR* терапии может быть связана с изменениями в генах *ERBB2*, *MET*, *PIK3CA*, *PTEN* и *HRAS*. Комбинированное ингибирование *EGFR* и других рецепторов и/или нисходящих путей на основе генотипа опухолей может преодолеть первичную и вторичную резистентность к ингибиторам

EGFR, что приведет к улучшению клинических результатов [18]. В настоящее время безопасность и эффективность цетуксимаба в сочетании с несколькими молекулярными таргетными препаратами тестируются в различных клинических испытаниях 1 и 2 фазы.

ERBB2

Абберантные изменения в гене рецептора эпидермального фактора роста 2 *ERBB2* наблюдаются примерно в 4 % ВПЧ-отрицательного и около 3 % ВПЧ-положительного ПРГШ.

Недавно было показано: селективный блокатор протеинтирозинкиназных рецепторов семейства ErbB афатиниб улучшает выживаемость без прогрессирования при рецидивирующем и метастатическом ПРГШ по сравнению с метотрексатом во второй линии, указывая на то, что таргетное воздействие на путь *ERBB2* является действительно возможной терапевтической стратегией при ПРГШ. Дакомитиниб, еще один необратимый ингибитор *ERBB2*, также продемонстрировал ответ на терапию в ~13 % случаев в исследовании 2 фазы [17, 19]. Недавнее исследование фазы 1 уже установило максимальную допустимую дозу комбинации цетуксимаба и афатиниба [19]. Пациенты с мутациями *EGFR* и/или *ERBB*, вероятно, получают клинический выигрыш при лечении этой комбинацией.

FGFR

Семейство *FGFR* включает четыре гена, кодирующих рецепторы фактора роста фибробластов, имеющих схожую структуру с внеклеточным доменом связывания лиганда, простым трансмембранным доменом и внутриклеточным киназным доменом [20]. Среди наиболее распространенных изменений отмечают: амплификацию *FGFR1*, которая наблюдается примерно в 12 % случаев ВПЧ-отрицательного ПРГШ, и мутации *FGFR3* — в 11 % ВПЧ-положительного ПРГШ. Кроме того, активная экспрессия *FGF/FGFR* наблюдается в большинстве случаев плоскоклеточного рака головы и шеи [21]. После связывания лиганда *FGF* с рецепторами семейства *FGFR* следует трансавтофосфорилирование и последующая активация нижележащих сигнальных путей, например MAPK и/или PI3K/AKT [22].

Первые результаты исследования небольшого количества пациентов с диагнозом ПРГШ, пролеченных ингибиторами *FGFR*, выявили противоопухолевый эффект в сочетании с лучевой или цитостатической терапией [21]. Эффективность анти-*FGFR*-терапии была доказана

при злокачественных новообразованиях (ЗНО) другой локализации, таких как рак щитовидной железы и аденокистозные карциномы. Таким образом, применение терапии, направленной против *FGFR* у пациентов с опухолями головы и шеи, внушает осторожный оптимизм.

MAPK

Каскады митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) являются ключевыми сигнальными путями, регулирующими широкий спектр клеточных процессов. Путь RAS/RAF/MAPK играет решающую роль в выживании и развитии опухолевых клеток [23]. Известно, что до 18 % опухолей ПРГШ имеют мутации MAPK пути независимо от статуса ВПЧ. Основные гены сигналинга (*HRAS*, *BRAF*, *MAPK1*, *RPS6KA1*) мутируют в ~10,5 % случаев. Почти половина изменений пути MAPK, выявляемых при ПРГШ, признаны драйверами опухолевого генеза.

Основной причиной отсутствия эффекта от ингибиторов MEK/MAPK при их применении в терапии ПРГШ, вероятно, является индукция перекрестной сигнализации, которая помогает опухолевым клеткам повторно активировать MAPK, что приводит к приобретенной лекарственной резистентности [24].

RAS

Отдельного рассмотрения заслуживает семейство протоонкогенов *RAS*, участвующих в *EGFR* сигналинге и активации MAPK-каскада [25–26]. Наиболее известны три протоонкогена этого семейства: ген крысиной саркомы Кирстен (*KRAS*), нейробластомы крысы (*NRAS*) и саркомы Харви (*HRAS*). *KRAS*, *NRAS* и *HRAS* имеют общую структуру в пределах первых 165 аминокислот и специфический домен из аминокислот 166–189 [27]. Эти белки находятся под контролем различных тирозинкиназных рецепторов (TKI), таких как *EGFR*. Когда лиганд связывается с TKI, белки *RAS* активируют PI3K/Akt/mTOR и другие сигнальные каскады, с помощью которых запускаются механизмы пролиферации и дифференцировки клеток [27].

KRAS чаще, чем другие члены семейства, мутирует при различных ЗНО, в частности при колоректальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы и др. [28]. *HRAS*, напротив, мутирует гораздо реже — примерно в 7 % случаев ЗНО. Примечательно, что активирующие мутации *HRAS* проявляют специфичность, чаще встречаясь в новообразованиях головы и шеи, включая опухоли слюнных желез (10,4 %) и полости рта (7,4 %); молочной железы, предстательной

железы и прочих [29]. При ПРГШ мутации *HRAS* могут возникать одновременно с мутациями *CASP8* (каспазы 8), но парадоксальным образом связаны со статусом TP53 дикого типа, хотя чаще всего встречаются в ВПЧ-негативных опухолях. В дополнение к этому частота мутаций *HRAS* при ПРГШ различается в зависимости от географического региона: в когорте из 80 японских пациентов с ПРГШ она составила 5 % [29]; в полноэкзомном исследовании 120 тайваньских пациентов — 11,7 % [30]; в выборке из 86 пациентов греческого происхождения — 8,6 % [31]; по данным исследования 56 вьетнамских пациентов — 18 % [32].

В течение последних десятилетий были предприняты значительные попытки для разработки терапевтических средств, специфичных для измененных членов семейства RAS, однако до сих пор не было одобрено ни одного препарата, и альтернативные стратегии, направленные на нижележащие пути, такие как MAPK и PI3K, также оказались неэффективными, в первую очередь из-за RAS реактивации обратной связи [33]. Например, Ruicci с соавторами показали, что клеточные линии ПРГШ с мутацией в *HRAS* не отвечали на терапию ингибитором PI3K (BYL719) [34]. Nah с соавторами выявили связь между мутациями в *HRAS* и устойчивостью к ингибитору EGFR эрлотинибу на группе клеточных линий ПРГШ [35]. Аналогичным образом Rampias с соавторами продемонстрировали: активирующие мутации *HRAS* приводят к активации сигнализации MAPK, что приводит к устойчивости к цетуксимабу в клетках ПРГШ [36]. Кроме того, авторы оценили когорту из 55 пациентов с ПРГШ и выявили мутации *HRAS* в семи из 55 образцов (12,7 %), которые спрессирировали на терапии цетуксимабом.

Новое направление в таргетной терапии связано с биологией семейства RAS, все члены которого являются субстратами фарнезилтрансферазы. Фарнезилтрансфераза катализирует посттрансляционное прикрепление фарнезиловых групп к сигнальным белкам, которые необходимы для локализации на клеточной мембране [37]. Примечательно, что только *HRAS* зависит исключительно от фарнезирования для встраивания в мембрану [37]. Типифарниб, являясь мощным и высокоселективным ингибитором фарнезилтрансферазы, продемонстрировал противоопухолевую активность в серии экспериментов на ксенотрансплантах ПРГШ, несущих мутации в экзоне 2 (G12C, G12S, G13R), экзоне 3 (Q61L) и экзоне 4 (K117N, A146T). Наоборот, типифарниб не проявил активность в клеточных линиях ПРГШ дикого типа *HRAS* на моделях PDX [38].

Добавим, что мутации *HRAS* могут регистрироваться в процессе лечения пациентов с рецидивирующим/метастатическим процессом, демонстрирующих на этапе лечения резистентность к цетуксимабу, несмотря на исходно дикий тип *HRAS* [38].

Путь PI3K-PTEN-AKT-mTOR

Нарушение регуляции пути PI3K-PTEN-AKT-mTOR происходит в 30 % случаев ПРГШ. Lui с соавторами проанализировали данные секвенирования всего экзона, исследовав 151 образец ПРГШ, и выявили онкогенные мутации PI3K-mTOR сигналинга в 30,5 % (46/151) случаев, в то время как только в 9,3 (14/151) и 8 % (46/151) опухолей отмечали мутации, соответственно, в путях JAK/STAT или MAPK [39]. Наиболее часто генетические изменения затрагивают онкоген *PIK3CA* (кодирует каталитическую субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы). Наличие горячих точек мутаций в спиральном домене *PIK3CA* является уникальной особенностью ВПЧ-положительных опухолей ПРГШ, в то время как в ВПЧ-отрицательных опухолях мутации возникают по всей протяженности гена [40]. Согласно данным Атласа генома рака, 21 % пациентов с ПРГШ имели мутации *PIK3CA*, из них у 25 % параллельно определяли амплификацию *PIK3CA*. Дополнительно 20 % опухолей имели амплифицированный *PIK3CA* без мутаций [41]. Кроме того, для опухолей с наличием мутаций в гене *PI3K* были характерны распространенные стадии заболевания [39]. Амплификация 3q, где локализован *PIK3CA*, связана с плохим прогнозом [41]. Негативным регулятором PI3K-mTOR сигналинга является онкосупрессор *PTEN*, в котором регистрируют инактивирующие мутации при ПРГШ в 5–16 % случаев, потеря экспрессии *PTEN* наблюдается в 29 % случаев рака языка, а потеря гетерозиготности локуса *PTEN* — в 40 % плоскоклеточных карцином головы и шеи. Интересно, что мутации в гене *PTEN* редки у пациентов с плоскоклеточной карциномой кожи, но являются прогностическим маркером для пациентов с плоскоклеточным раком языка. Исследование эффективности ингибирования пути PI3K при ПРГШ показало неоднозначные результаты. Ингибиторы mTOR — темсиролимус и эверолимус, имеют ограниченную противоопухолевую активность при платиново-рефрактерном рецидивирующем или метастатическом ПРГШ [42]. Значительное улучшение объективного ответа было отмечено для необратимого ингибитора PI3K — PX-866, только в варианте сочетания с доцетакселом или цетуксимабом. При этом восемь пациентов с опухолями, мутантными по

PIK3CA, не ответили на комбинацию PX-866 и цетуксимаб, что вызвало сомнения в роли статуса *PIK3CA* для прогнозирования эффективности терапии. С другой стороны, многообещающая противоопухолевая активность была отмечена для BYL719-ингибитора α -изоформы PI3K класса I в сочетании с цетуксимабом в исследовании I фазы [43]. BYL719 также в настоящее время оценивается совместно с одновременной химиолучевой терапией с цисплатином при локорегионарном прогрессировании в исследовании I фазы (NCT02537223).

García-Cao с соавторами показали, что транскрипционная гиперэкспрессия PTEN у мышей снижает уровень экспрессии *PFKFB3* (кодирует 6-фосфофрукто-2-киназу/фруктоза-2,6-бисфосфатазы) и *GLS1* (глутаминаза), ключевых ферментов, ограничивающих скорость, ответственных за гликолиз и глутаминализ соответственно, и двух важных метаболических особенностей роста опухолевых клеток [44]. В итоге, возможно, опухоли с потерей функции PTEN потенциально могут отвечать на лечение ингибиторами гликолиза и глутаминализа.

NOTCH

Сигнальная сеть NOTCH представляет собой эволюционно консервативный путь, регулирующий взаимодействие между соседними клетками, участвует в процессах пролиферации, неоангиогенеза и подавлении апоптоза [45]. Гены семейства NOTCH кодируют одноцепочечные трансмембранные рецепторы. Изменения в гене *NOTCH1* являются вторыми по распространенности абберантными событиями, обнаруживаемыми при плоскоклеточной карциноме головы и шеи, средняя частота которых при ВПЧ-положительном раке составляет 10–15 %, что примерно вдвое меньше, чем при ВПЧ-отрицательном ПРГШ [46]. Прогноз пациентов с мутацией в гене *NOTCH1* неблагоприятный. Все рецепторы NOTCH могут быть высоко экспрессированы в образцах ПРГШ, где они активируют нисходящую передачу сигналов через *Noty1*. Повышенная экспрессионная активность *NOTCH1* приводит к химиорезистентности, ассоциирована с высокими рисками развития метастазов; гиперэкспрессия *NOTCH3* коррелирует с прогрессированием опухоли [47].

Результаты комплексного исследования, в котором были оценены функциональные последствия редких мутаций, показали, что онкогенные мутации в 67 % случаев рака головы и шеи связаны с сигнальным путем NOTCH, что делает его отличительной чертой ПРГШ и ингибирование пути NOTCH может быть действительно важной терапевтической стратегией [48].

MET

Амплификация протоонкогена *MET*, кодирующего рецептор с-MET, встречается в 2–13 % случаев ПРГШ, активирующие мутации этого гена — примерно в 6 % случаев. В злокачественных опухолях *MET*, локализованный на 7 хромосоме, часто включен в состав генетической транслокации с активным промотором на хромосоме 1 [49]. Фактор роста гепатоцитов HGF активирует рецептор с-MET паракринным образом, стимулируя несколько каскадов, таких как MAPK, PI3K/AKT и JAK/STAT. Абберантная сигнализация HGF/с-MET может привести к неконтролируемой пролиферации, инвазии и неоангиогенезу, способствуя прогрессированию и выживаемости опухолевых клеток. Приобретенная амплификация *MET* — хорошо известный биологический механизм устойчивости к ингибированию EGFR [50], а часто наблюдаемая при ПРГШ сверхэкспрессия *MET*, возможно, обозначает эффективную мишень для таргетной терапии. Однако в исследовании фазы II форетиниба — перорального ингибитора тирозинкиназы *MET* и VEGFR2, у пациентов с ПРГШ не было отмечено никакого эффекта [50]. Несмотря на это, комбинированное лечение ингибиторами *MET* и цетуксимабом или другими ингибиторами тирозинкиназ в данной популяции возможно будет эффективным и заслуживает дальнейшего изучения.

Нарушение HRR (*BRCA1*, *BRCA2*)

Инактивирующие мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые являются ключевыми в системе репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR), связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, яичников и предстательной железы. В европейских популяциях мутации в этих генах довольно редки, в исследовании 2023 г. они встречаются примерно в 6–7 % случаев у пациентов с ПРГШ в Пакистане [12]. Более того, установлены три патогенные мутации *BRCA1/2*, уникальные для пакистанских пациентов, которые способствуют прогрессии опухолевого процесса и ассоциированы с агрессивным течением заболевания [51]. На фоне редкости мутационных событий отмечены изменения в экспрессии генов BRCA, коррелирующие со степенью злокачественности опухоли и ее химиорезистентностью [52].

Ранее были предложены терапевтические стратегии для опухолей с мутациями в *BRCA1/2*. Один из подходов включает в себя применение ингибиторов PARP, одобренных для лечения рака молочной железы. PARP-ингибиторы блокируют восстановление одноцепочечных разрывов ДНК,

что является критичным для клеток с мутантными *BRCA1/2*, где дисфункциональна HRR [53]. Несмотря на редкость aberrаций *BRCA1/2*, перспективно применение анти PARP-терапии, учи-

тывая, что при ПРГШ часто разрегулированы другие пути репарации ДНК, включая репарацию нуклеотидов (NER), репарацию оснований (BER) и репарацию двухцепочечных разрывов (DSBR).

Таблица 2. Частота встречаемости генетических нарушений в ряде генов в зависимости от статуса ВПЧ

Гены	Статус ВПЧ		Литературные источники
	положительный	отрицательный	
<i>TP53</i>	3 %	80 %	[13, 56]
<i>CDKN2A</i>	8 %	35 %	[55]
<i>FAT1</i>	7 %	29 %	[55]
<i>MET</i>	~9 %	2–13 %	[51, 52]
<i>NOTCH1</i>	10–15 %	25–30 %	[47, 49]
<i>PTEN</i>	15 %	4 %	[40–43]
<i>FGFR1</i>	–	~12 %	[20–22]
<i>FGFR3</i>	~9 %	–	[20–22]
<i>EGFR</i>	~3 %	~11 %	[16–17]
<i>ERBB2</i>	4 %	3 %	[18–19]
<i>KRAS</i>	6 %	~10–12 %	[26–28]
<i>HRAS</i>	~1 %	7 %	[29–30]
<i>PI3KCA</i>	19 %	5 %	[41–42]
<i>BRCA 1\2</i>	3 %	7 %	[53–54]
<i>TRAF3</i>	25 %	2 %	[55]
<i>NSD1</i>	4 %	13 %	[55]
<i>RBI</i>	10 %	–5	[55]
<i>MYC</i>	–	15 %	[55]

Table 2. Frequency of genetic alterations in various genes by HPV status

Genes	HPV status		References
	positive	negative	
<i>TP53</i>	3 %	80 %	[13, 56]
<i>CDKN2A</i>	8 %	35 %	[55]
<i>FAT1</i>	7 %	29 %	[55]
<i>MET</i>	~9 %	2–13 %	[51, 52]
<i>NOTCH1</i>	10–15 %	25–30 %	[47, 49]
<i>PTEN</i>	15 %	4 %	[40–43]
<i>FGFR1</i>	–	~12 %	[20–22]
<i>FGFR3</i>	~9 %	-	[20–22]
<i>EGFR</i>	~3 %	~11 %	[16–17]
<i>ERBB2</i>	4 %	3 %	[18–19]
<i>KRAS</i>	6 %	~10–12 %	[26–28]
<i>HRAS</i>	~1 %	7 %	[29–30]
<i>PI3KCA</i>	19 %	5 %	[41–42]
<i>BRCA 1\2</i>	3 %	7 %	[53–54]
<i>TRAF3</i>	25 %	2 %	[55]
<i>NSD1</i>	4 %	13 %	[55]
<i>RBI</i>	10 %	–5	[55]
<i>MYC</i>	–	15 %	[55]

Обсуждение

Выявление биомаркеров с целью отбора мишеней для эффективной таргетной терапии и классификации ЗНО на клинически значимые подтипы стали основными направлениями молекулярно-генетических исследований плоскоклеточного рака головы и шеи последних лет. Благодаря NGS-исследованиям была получена информация о соматических геномных изменениях, характерных для плоскоклеточного рака головы и шеи.

Атлас генома рака (TCGA) аккумулирует данные множества исследований, включающие профили числа копий (CNV), генетических изменений (SNP, STR, *del*, *indel* и т.п.), экспрессии мРНК и микроРНК (миРНК) из более чем 500 опухолей ПРГШ. Проведя подробный анализ 279 опухолей TCGA, состоящих из 243 ВПЧ-отрицательных и 36 ВПЧ-положительных профилей, исследователи выявили высокую степень геномной нестабильности. Для генетических профилей ПРГШ характерны частые мутации *CDKN2A* (22 % опухолей) и *TP53* (72 % опухолей) [11, 13]. Интересно, что потеря функции супрессора опухоли p53 происходит как в ВПЧ-положительных, так и в ВПЧ-отрицательных опухолях, но вследствие различных механизмов. В ВПЧ-положительных опухолях функциональная активность онкосупрессоров подавляется вирусными онкопротеинами E6 и E7, в то время как ВПЧ-отрицательные опухоли характеризуются наличием инактивирующих мутаций в генах *TP53* и *CDKN2A*, которые встречаются в 60–80 и в 20 % случаев соответственно [54]. В дополнение к ранее известным генетическим изменениям в генах *TP53*, *CDKN2* и *PIK3CA* анализ NGS-данных расширил спектр наиболее часто aberrантно изменяющихся генов при ПРГШ: *FAT1*, *NOTCH1*, *KMT2D* (*MLL2*), *CASP8*, *ALUBA* [11, 55].

Редким событием в генетическом ландшафте ПРГШ являются мутации в известных онкогенах семейства RAS, при этом чаще генетические изменения затрагивают ген *HRAS*. Примечательно, что в отличие от других солидных опухолей, где драйверные события связаны с онкогенами, плоскоклеточные опухоли головы и шеи чаще всего характеризуются потерей генов-онкосупрессоров (таких как *FAT1*, *NOTCH1*, *CASP8*, *PTEN*, *BRCA1/2*, *PIK3CA* и др.) [56–58].

Молекулярные подтипы ПРГШ различаются по частоте встречаемости ключевых для онкогенеза генетических изменений, что отражено в табл. 2. Некоторые aberrантные изменения могут быть обнаружены вне зависимости от статуса ВПЧ.

В целом, измененный генетический профиль в ПРГШ свидетельствует о нарушении регу-

ляции множества сигнальных путей, включая регуляцию клеточного цикла, путь *PI3K-PTEN-AKT-mTOR*, путь рецепторных тирозинкиназ, NOTCH-сигналинг, путь ДНК-репарации и др.

Определение молекулярно-генетических профилей ПРГШ подталкивает к разработке новых стратегий лечения рецидивирующего или метастатического рака, о чем свидетельствуют многочисленные клинические испытания для тестирования новых таргетных препаратов [59]. К перспективным методам таргетной терапии относятся ингибиторы фarnезилтрансферазы в случае *HRAS*-мутантных опухолей, селективные блокаторы семейства ErbB для *ERBB2*-мутантных опухолей, ингибиторы PI3K для опухолей с мутацией в *NOTCH1* и ингибиторы Aurora для Rb-дефицитных ВПЧ-положительных плоскоклеточных карцином головы и шеи [37, 59]. Последние достижения в области иммунотерапии улучшили результаты лечения как ВПЧ-положительного, так и ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного рака головы и шеи. Рассматривается перспективность комбинации нескольких таргетных препаратов, а также сочетания таргетной терапии с иммуно-, химио- и химиолучевой терапией.

Заключение

Прогресс в определении геномного ландшафта опухолей при ПРГШ помогает разрабатывать персонализированные молекулярно-нацеленные подходы терапии. Будущие методы лечения плоскоклеточного рака головы и шеи скорее всего будут направлены на конкретные подгруппы пациентов на основе более глубокого понимания биологии рака.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights

Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность

за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gormley M., Creaney G., Schache A., et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J.* 2022; 233: 780–6.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>.
- Syrjänen K., Syrjänen S., Lamberg M., et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983; 12(6): 418-24.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(83\)80033-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(83)80033-7).
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209–249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., et al. Динамика изменения экспрессии фактора неоваскулогенеза VEGF в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022; 3(4): 40-48.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4>. [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., et al. Dynamics of changes in the expression of the neoangiogenesis factor VEGF in tumor tissue biopsies in patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa during cetuximab therapy and chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer.* 2022; 3(4): 40-48.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4> (In Rus)].
- Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., et al. Анти-PD-1 — индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком ротоглотки. *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 28-34.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34>. [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., et al. Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in a patient with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Medical Alphabet.* 2022; (31): 28-34.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34> (In Rus)].
- Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2023; 9(1): 4.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00418-5>.
- Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 956-965.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3).
- Aung K.L., Siu L.L. Genomically personalized therapy in head and neck cancer. *Cancers Head Neck.* 2016; 1: 2.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s41199-016-0004-y>.
- Walter V., Yin X., Wilkerson M.D., et al. Molecular subtypes in head and neck cancer exhibit distinct patterns of chromosomal gain and loss of canonical cancer genes. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56823.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056823>. Erratum in: *PLoS One.* 2013; 8(7).-DOI: <https://doi.org/10.1371/annotation/b42f61c5-cb7e-49ca-8cd6-6e1f7903ad08>.
- Zhang P., Li S., Zhang T., et al. Characterization of molecular subtypes in head and neck squamous cell carcinoma with distinct prognosis and treatment responsiveness. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 711348.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.711348>.
- The Cancer Genome Atlas Network Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015; 517: 576–582.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14129>.
- Wei X., Tian Z., Zhao F., et al. Unveiling pathogenic mutations in BRCA1 and BRCA2 genes across head and neck squamous cell carcinoma patients via next generation sequencing. *Am J Cancer Res.* 2023; 13(12): 6099-6112.
- Nathan C.A., Khandelwal A.R., Wolf G.T., et al. TP53 mutations in head and neck cancer. *Mol Carcinog.* 2022; 61(4): 385-391.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.23385>.
- Finn R.S., Crown J.P., Lang I., et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 25-35.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3).
- Yang Z., Liao J., Lapidus R.G., et al. Targeting Wee1 kinase to suppress proliferation and survival of cisplatin-resistant head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022; 89(4): 469-478.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04410-w>.
- Владимирова Л.Ю., Лянова А.А., Франциянц Е.М., et al. Молекулярные механизмы резистентности к терапии моноклональными антителами у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(4): 13-25.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-13-25>. [Vladimirova L. Yu., Lyanova A.A., Frantsiyants E.M., et al. Molecular mechanisms of resistance to monoclonal antibody therapy in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral floor mucosa. *Malignant Neoplasms.* 2018; 8(4): 13-25.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-13-25> (In Rus)].
- Licitra L., Mesia R., Rivera F., et al. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. *Ann Oncol.* 2011; 22(5): 1078-1087.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq588>.
- Kim H.S., Kwon H.J., Jung I., et al. Phase II clinical and exploratory biomarker study of dacomitinib in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(3): 544-52.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1756>.
- Janjigian Y.Y., Smit E.F., Groen H.J., et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov.* 2014; 4(9): 1036-45.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0326>.
- Kumar V., Goutam R.S., Park S., et al. Functional roles of FGF signaling in early development of vertebrate embryos.

- Cells*. 2021; 10(8): 2148.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10082148>.
21. Wang Z., Anderson K.S. Therapeutic targeting of FGFR signaling in head and neck cancer. *Cancer J*. 2022; 28(5): 354-362.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000615>.
 22. Dietrich D. FGFR-gerichtete therapie von Kopf-Hals-Karzinomen [FGFR-targeted therapy in head and neck carcinomas (In German)]. *HNO*. 2021; 69(3): 172-184.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00893-2>.
 23. Ngan H.L., Law C.H., Choi Y.C.Y., et al. Precision drugging of the MAPK pathway in head and neck cancer. *NPJ Genom Med*. 2022; 7(1): 20.-DOI <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00293-1>.
 24. Cheng Y., Chen J., Shi Y., et al MAPK signaling pathway in oral squamous cell carcinoma: Biological function and targeted therapy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(19): 4625.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194625>.
 25. Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Кутилин Д.С., et al. Влияние лекарственной терапии и цетуксимаба на мутационный статус гена KRAS у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта. *Фарматека*. 2021; 7: 68-76.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.68-76>. [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Kutilin D.S. et al. The effect of drug therapy and cetuximab on the mutational status of the KRAS gene in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mucous membrane of the floor of the mouth. *Pharmateka*. 2021; 7: 68-76.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.68-76> (In Rus)].
 26. Ravichandran M., Hu J., Cai C., et al. Coordinated transcriptional and catabolic programs support iron-dependent adaptation to RAS-MAPK pathway inhibition in pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2022; 12(9): 2198-2219.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0044>.
 27. Huang L., Guo Z., Wang F., Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 386.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>.
 28. Kerk S.A., Papagiannakopoulos T., Shah Y.M., Lyssiotis C.A. Metabolic networks in mutant KRAS-driven tumours: tissue specificities and the microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21(8): 510-525.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00375-9>.
 29. Nakagaki T., Tamura M., Kobashi K., et al. Targeted next-generation sequencing of 50 cancer-related genes in Japanese patients with oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2018; 40(9): 1010428318800180.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428318800180>.
 30. Su S.C., Lin C.W., Liu Y.F., et al. Exome sequencing of oral squamous cell carcinoma reveals molecular subgroups and novel therapeutic opportunities. *Theranostics*. 2017; 7(5): 1088-1099.-DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.18551>.
 31. Koumaki D., Kostakis G., Koumaki V., et al. Novel mutations of the HRAS gene and absence of hotspot mutations of the BRAF genes in oral squamous cell carcinoma in a Greek population. *Oncol Rep*. 2012; 27(5): 1555-60.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2012.1653>.
 32. Murugan A.K., Hong N.T., Cuc T.T., et al. Detection of two novel mutations and relatively high incidence of H-RAS mutations in Vietnamese oral cancer. *Oral Oncol*. 2009; 45(10): e161-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.05.638>.
 33. Lyanova A.A., Vladimirova L.Y., Engibaryan M.A., et al. The KRAS mutation status and resistance to cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of oral cavity. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e15514-e15514.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e15514.
 34. Ruicci K.M., Pinto N., Khan M.I., et al. ERK-TSC2 signalling in constitutively-active HRAS mutant HNSCC cells promotes resistance to PI3K inhibition. *Oral Oncol*. 2018; 84: 95-103.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.010>.
 35. Hah J.H., Zhao M., Pickering C.R., et al. HRAS mutations and resistance to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Head Neck*. 2014; 36(11): 1547-54.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23499>.
 36. Rampias T., Giagini A., Siolos S., et al. RAS/PI3K crosstalk and cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2933-46.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2721>.
 37. Gilardi M., Wang Z., Proietto M., et al. Tipifarnib as a precision therapy for HRAS-mutant head and neck squamous cell carcinomas. *Mol Cancer Ther*. 2020; 19(9): 1784-1796.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0958>.
 38. Ho A.L., Brana I., Haddad R., et al. Tipifarnib in head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. *J Clin Oncol*. 2021; 39(17): 1856-1864.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02903>.
 39. Lui V.W., Hedberg M.L., Li H., et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov*. 2013; 3(7): 761-9.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0103>.
 40. Pedrero J.M., Carracedo D.G., Pinto C.M., et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2005; 114(2): 242-8.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.20711>.
 41. Cochicho D., Esteves S., Rito M., et al. PIK3CA gene mutations in HNSCC: systematic review and correlations with HPV status and patient survival. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(5): 1286.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14051286>.
 42. Massarelli E., Lin H., Ginsberg L.E., et al. Phase II trial of everolimus and erlotinib in patients with platinum-resistant recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2015; 26(7): 1476-80.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv194>.
 43. Juric D., Rodon J., Tabernero J., et al. Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: Results from the first-in-human study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1291-1299.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.7107>.
 44. Garcia-Cao I., Song M.S., Hobbs R.M., et al. Systemic elevation of PTEN induces a tumor-suppressive metabolic state. *Cell*. 2012; 149(1): 49-62.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.030>.
 45. Shah P.A., Huang C., Li Q., et al. NOTCH1 signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Cells*. 2020; 9(12): 2677.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9122677>.
 46. Fukusumi T., Califano J.A. The NOTCH pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *J Dent Res*. 2018; 97(6): 645-653.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034518760297>.
 47. Li X., Zou F., Lu Y., et al. Notch1 contributes to TNF- α -induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells through regulation of the Hes1/PTEN axis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106911.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106911>.
 48. Loganathan S.K., Schleicher K., Malik A., et al. Rare driver mutations in head and neck squamous cell carcinoma.

- nomas converge on NOTCH signaling. *Science*. 2020; 367(6483): 1264-1269.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax0902>.
49. Onozato R., Kosaka T., Kuwano H., et al. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(1): 5-11.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181913e0e>.
 50. Raj S., Kesari K.K., Kumar A., et al. Molecular mechanism(s) of regulation(s) of c-MET/HGF signaling in head and neck cancer. *Mol Cancer*. 2022; 21(1): 31.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01503-1>.
 51. Loboda A.P., Adonin L.S., Zvereva S.D., et al. BRCA mutations-the achilles heel of breast, ovarian and other epithelial cancers. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5): 4982.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054982>.
 52. Irani S., Rafizadeh M. BRCA1/2 expression patterns in different grades of oral squamous cell carcinoma. *Middle East J Cancer*. (2020) 11: 390-8.-DOI: <https://doi.org/10.30476/mejc.2020.81282.0>.
 53. Moutafi M., Economopoulou P., Rimm D., Psyrris A. PARP inhibitors in head and neck cancer: Molecular mechanisms, preclinical and clinical data. *Oral Oncol*. (2021) 117: 105292.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105292>.
 54. Lim A.M., Do H., Young R.J., et al. Differential mechanisms of CDKN2A (p16) alteration in oral tongue squamous cell carcinomas and correlation with patient outcome. *Int J Cancer*. 2014; 135(4): 887-95.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28727>.
 55. Yu S.S., Cirillo N. The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. *J Cell Physiol*. 2020; 235(1): 65-73.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28963>.
 56. Palumbo C., Benvenuto M., Focaccetti C., et al. Recent findings on the impact of ErbB receptors status on prognosis and therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1066021.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1066021>.
 57. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011; 333: 1157-1160.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1208130>.
 58. Agrawal N., Frederick M.J., Pickering C.R., et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science*. 2011; 333: 1154-1157.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1206923>.
 59. Loyo M., Li R.J., Bettegowda C., et al. Lessons learned from next-generation sequencing in head and neck cancer. *Head Neck*. 2013; 35: 454-463.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23100>.

Поступила в редакцию / Received / 09.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Аза Ахметовна Льянова / Aza A. Lyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, eLibrary SPIN: 5292-6017, ResearcherID: U-7313-201, Scopus: 57215860396.

Любовь Юрьевна Владимирова / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, Researcher ID (WOS): U-8132-2019, Scopus: 7004401163.

Наталья Николаевна Тимошкина / Natalia N. Timoshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, eLibrary SPIN: 9483-4330, Researcher ID (WOS): D-3876-2018, Scopus: 24077206000.

Софья Владиславовна Тюрина / Sofya V. Tyurina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9105-3479>, Researcher ID: NSV-0409-2025.





© Р.Н. Мустафин

Роль LINE-ретроэлементов в развитии рака молочной железы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

© Rustam N. Mustafin

The Role of LINE Retrotransposons in Breast Cancer Development

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием в мире. В 5–15 % случаев болезнь является моногенной, обусловленной гетерозиготными герминальными мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *PALB2*. Большинство случаев РМЖ являются многофакторным заболеванием, ассоциированным с множеством SNP, многие из которых расположены в межгенных и интронных областях, где локализируются гены ретроэлементов и произошедших от них генов некодирующих РНК. Наиболее распространенными ретроэлементами в геноме человека являются LINE, активация которых при РМЖ определена в ряде научных публикаций. Описаны механизмы влияния LINE на канцерогенез РМЖ за счет активации геномной нестабильности, хромоаногенеза, образования онкогенов и инактивации онкосупрессоров. Можно предположить, что ассоциированные с РМЖ SNP оказывают свое влияние на развитие рака за счет активации и изменения свойств LINE и взаимодействующих с ними микроРНК. Анализ научной литературы подтверждает данное предположение: при РМЖ определено изменение экспрессии произошедших от ретроэлементов 16 онкогенных микроРНК, которые могут быть использованы в качестве мишеней для таргетной противоопухолевой терапии. Кроме того, описано 22 онкосупрессорных произошедших от LINE микроРНК, которые перспективны для лечения РМЖ. Описано также взаимодействие восьми произошедших от LINE микроРНК с длинными некодирующими РНК, в эволюции которых ключевую роль также играют ретроэлементы. Исследование этих данных может раскрыть новые механизмы патогенеза РМЖ с участием LINE, длинных некодирующих РНК и микроРНК.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК; канцерогенез; микроРНК; рак молочной железы; ретроэлементы

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Роль LINE-ретроэлементов в развитии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 193-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2368>

Breast cancer (BC) is the most prevalent malignancy worldwide. In 5–15% of cases, the disease is monogenic, caused by heterozygous germline mutations in genes such as *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, *RAD51C*, and *PALB2*. Most BC cases, however, are multifactorial, associated with numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs). Many of these SNPs are located in intergenic and intronic regions that harbor retrotransposon sequences, including those of long interspersed nuclear elements (LINEs), and genes for non-coding RNAs (ncRNAs) derived from them. LINEs are the most abundant retrotransposons in the human genome, and their activation in BC has been documented in several studies. Various mechanisms by which LINEs influence BC carcinogenesis have been described, including the promotion of genomic instability, chromoanagenesis, oncogene formation, and tumor suppressor inactivation. It can be assumed that BC-associated SNPs affect cancer development by altering the activity and properties of LINEs and the microRNAs that interact with them. Analysis of the scientific literature supports this hypothesis. In BC, altered expression of 16 oncogenic microRNAs derived from retrotransposons has been identified, suggesting their potential as targets for anti-cancer therapy. Furthermore, 22 tumor-suppressive microRNAs of LINE origin with therapeutic promise have been described. The interaction of eight such LINE-derived microRNAs with long non-coding RNAs (lncRNAs), the evolution of which is also heavily influenced by retroelements, has also been reported. Investigating these relationships may reveal novel mechanisms of BC pathogenesis involving LINEs, lncRNAs, and microRNAs.

Keywords: long non-coding RNA; carcinogenesis; microRNAs; breast cancer; retroelements

For Citation: Rustam N. Mustafin. The role of LINE retroelements in breast cancer development. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 193-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2368>

✉ Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, ruji79@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. Согласно последним данным International Agency for Research on Cancer, стандартизированный по возрасту показатель за-

болеваемости РМЖ составляет 46,2 на 100 тыс. населения. В России заболеваемость РМЖ составляет 11,8 % из всех известных злокачественных опухолей [1]. Около 10 % случаев РМЖ являются моногенными вследствие гетерозиготных герминальных мутаций в генах-супрессорах опухолей. 1/5 таких моногенных форм РМЖ

обусловлены патогенными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Также причинами моногенных форм РМЖ могут быть патогенные варианты в генах *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *PALB2*. Однако моногенными событиями можно объяснить не более 50 % наследственного рака [2]. Все эти формы относятся к проявлениям наследственных опухолевых синдромов с разной частотой встречаемости. Примерами являются аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (мутации в генах *FAS*, *CASP10*), синдромы Ли-Фраумени (мутации в гене *TP53*), Ли-Фраумени 2 (мутации в гене *CHEK2*), Коудена (мутации в генах *PTEN*, *KLLN*, *SDHD*, *SDHB*), Пейтца-Егерса (мутации в генах *LKB1*, *STK11*) [3], нейрофиброматоз 1-го типа (мутации в гене *NF1*), наследственный рак желудка (мутации в гене *CDH1*). Однако большинство случаев РМЖ являются многофакторными заболеваниями с влиянием среды и наследственной предрасположенности с ассоциацией специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [2].

РМЖ проявляет значительную гетерогенность в соответствии с экспрессией в нем рецепторов эстрогенов (ER), эпидермального фактора роста 2 (HER2) и прогестерона (PR). Выделяют четыре основных молекулярных подтипа РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) [4] (около 25 % всех инвазивных карцином). Для каждого подтипа используются различные стратегии, включая оперативное лечение (мастэктомия), лучевую и гормональную терапию, химиотерапию, анти-HER2 терапию [4]. При этом ТНРМЖ характеризуется выраженной агрессивностью, высокой злокачественностью [5] и химиорезистентностью. Разрабатываются новые схемы воздействия на ТНРМЖ, включая иммунотерапию (в частности, использование ингибиторов иммунных контрольных точек) и таргетную терапию (направленную на специфические молекулы-мишени) [4]. Ключевое значение в таких методах имеют генетические исследования.

В 2015 г. был проведен метаанализ полногеномных поисков ассоциаций (GWAS — genome-wide association study) специфических локусов генома с развитием РМЖ. В результате было обнаружено 79 локусов, ассоциированных с РМЖ, среди которых подробно проанализированы 15 новых SNP, расположенных в регуляторных, интронных или межгенных областях белок-кодирующих генов. Например, rs72755295 расположен в интроне гена *EXO1* (кодирует экзонуклеазу, фермент широкого действия, задействованный в репаративных процессах, в репликации ДНК и в мейозе) белок репарации ошибочно спаренных нуклеотидов), rs6507583 — в области 18q12.3, взаимодействующей с промотором гена *SETB1*

(кодирует метилтрансферазу лизина гистонов) [6]. В 2020 г. метаанализ позволил выявить 32 новых однонуклеотидных полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) предрасположенности к РМЖ. Большинство таких SNP расположены в межгенных, регуляторных областях и в интронах генов [7], что характерно для большинства многофакторных болезней [8]. В то же время в межгенных, регуляторных областях и интронах генов располагаются большинство мобильных генетических элементов (МГЭ), генов длинных некодирующих РНК (днРНК) и микроРНК [9]. Соответственно, можно предположить, что ассоциированные с РМЖ полиморфные локусы, вероятно, влияют на функционирование днРНК, микроРНК и МГЭ [10].

Наибольший интерес в развитии РМЖ представляет исследование роли МГЭ, поскольку они занимают почти половину всех последовательностей ДНК генома человека (46,67 %). Большинство из них представлены ретроэлементами (РЭ), которые перемещаются в новые локусы с помощью механизма копирования и вставки. Самыми распространенными РЭ являются автономные не содержащие LTRs (long terminal repeats, длинные концевые повторы) LINEs (long interspersed nuclear elements), занимающие 21 % генома, тогда как неавтономные SINE (short interspersed nuclear elements) — 13 %, а содержащие LTR РЭ — 9 % [9]. МГЭ являются эволюционными источниками генов некодирующих РНК. Так, 82,5 % транскриптов днРНК содержат не менее одной экзонизированной последовательности МГЭ. Согласно базе данных MDTEs (miRNAs-derived from transposable elements) человека, в общей сложности 2 883 зрелых микроРНК комплементарны последовательностям МГЭ. С учетом многокопийности различных МГЭ, идентифицировано 474 микроРНК, полностью или частично перекрывающихся последовательностям МГЭ, что говорит об их происхождении или образовании из транскриптов МГЭ путем процессинга [11].

С учетом глобального масштаба распространенности МГЭ по всему геному человека, вероятно, что ассоциированные с РМЖ SNP могут активировать РЭ, вызывать изменение их функции вследствие замены нуклеотидов, а также влиять на особенности взаимодействий с ними микроРНК и днРНК. Примером является полиморфный вариант rs1972820 в 3'-нетранслируемой области (UTR — untranslated region) гена *ERBB4* (кодирует рецептор тирозиновой протеинкиназы, член семейства рецепторов эпидермального фактора роста). Аллель G в локусе rs1972820 изменяет связывание 3'-UTR гена с онкогенной микроРНК miR-3144-3p, что снижает риск РМЖ [12]. Эволюционным источником

miR-3144-3p является LINE1 [11], что позволяет предположить влияние данного РЭ на развитие РМЖ. Патологическая активация LINE характерна для канцерогенеза РМЖ и других злокачественных новообразований [13, 14], что подтверждено в клинических исследованиях.

Свидетельства влияния LINE на развитие рака молочной железы

У больных РМЖ определены эпигенетические изменения, ведущие к активации LINE1, которые характеризуются гипометилированием их локусов [15]. Худший прогноз РМЖ также был ассоциирован с гипометилированием LINE1 [16]. При инвазивном РМЖ негативный ER статус коррелировал с гипометилированием LINE1, а его степень значительно различалась в разных подтипах РМЖ [17]. Для неспособных к транспозициям LINE1 (за счет усечения 5'-конца) в клетках РМЖ определена способность связываться с транскрипционными факторами на их 3'-концах с изменением экспрессии генов [18]. С помощью обратнотранскриптной ПЦР было показано, что экспрессия LINE1 нарушает дифференцировку клеток РМЖ и способствует метастазам в лимфатические узлы [19].

При исследовании 7 769 образцов различных злокачественных новообразований в 3 864 из них было выявлено повышение экспрессии LINE, что коррелировало с активацией 106 онкогенов с процессами онко-экзаптации в половине образцов РМЖ [13]. Сходные результаты были получены в другой работе с изучением 2 954 образцов различных опухолей, когда более чем в 50 % тканей РМЖ были выявлены инсерции РЭ, главным образом LINE1 [14]. Активирован-

ные LINE, помимо активации онкогенов, способствуют канцерогенезу за счет ингибирования онкосупрессоров. Данное свойство отмечено для LINE1 в отношении генов *WT1* [20], *MCC* [21], *PTEN* [22], *APC* [23].

Активация LINE стимулирует развитие РМЖ также за счет поддержания длины теломер в клеточных делениях с индукцией hTERT [24]. Кроме того, патологически экспрессирующиеся LINE являются источниками ферментов, с помощью которых происходит ретротранспозиция неавтономных РЭ, таких как Alu, также вовлеченных в канцерогенез РМЖ [25]. Активированные LINE1 при РМЖ способствуют геномной нестабильности и хромоаногенезу [26], в то время как данный процесс определяют в 60 % случаев метастатического РМЖ [27] и более чем в половине образцов HER2-позитивных РМЖ [28]. Таким образом, LINE способствуют развитию РМЖ различными путями, в т. ч. посредством взаиморегуляции с произошедшими от них микроРНК (рис. 1).

Роль онкогенных микроРНК, произошедших от ретроэлементов, в развитии рака молочной железы

МикроРНК относятся к эпигенетическим факторам, которые включают также метилирование ДНК, модификации хвостов гистонов с ремоделированием хроматина и воздействие днРНК. Драйверами данных механизмов являются ретроэлементы, поскольку оказывают влияние на ремоделирование хроматина и экспрессию некодирующих РНК [29]. Данные эффекты обусловлены происхождением от ретроэлементов днРНК и микроРНК человека [11], вследствие

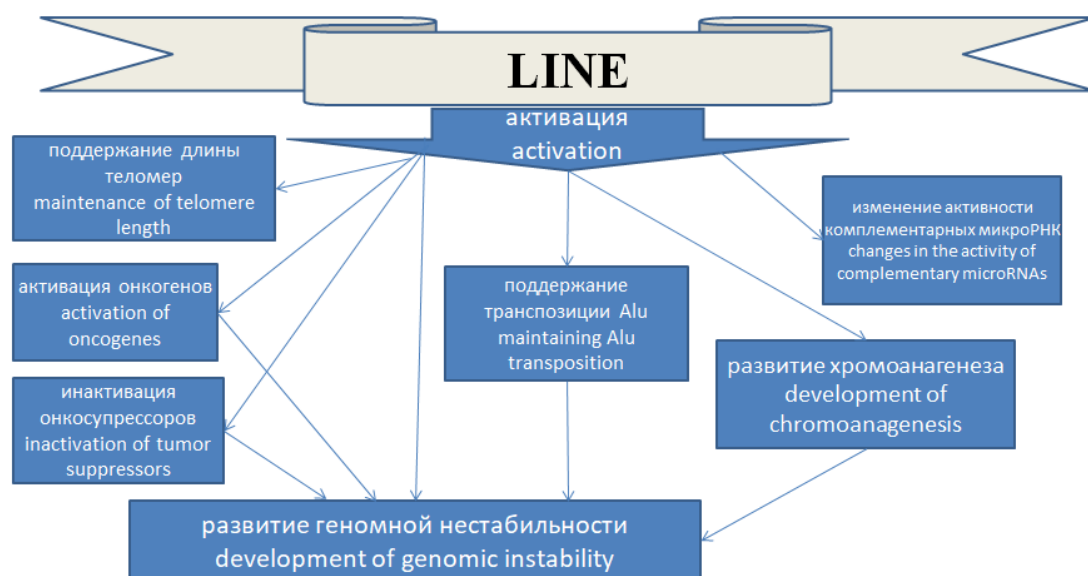


Рис. 1. Схема путей влияния LINE на развитие рака молочной железы
Fig. 1. The role of LINE retrotransposons in breast cancer development

чего комплементарные по последовательностям некодирующим РНК транскрипты РЭ функционируют в качестве «губок», ингибируя эффект воздействия нкРНК на их гены-мишени. Кроме того, микроРНК могут возникать непосредственно из транскриптов РЭ [11], которые способны стимулировать развитие РМЖ, действуя как онкогенные молекулы. Роль таких микроРНК может быть определена путем изучения их экспрессии в образцах РМЖ, определением уровней микроРНК в плазме крови и концентрации циркулирующих везикулярных форм микроРНК [30].

Наиболее богатыми источниками микроРНК являются LINE, в т. ч. LINE1 и особенно LINE2, которые были интегрированы в геном человека около 100–300 млн лет назад. МикроРНК образуются непосредственно из 3'-конца консенсусной последовательности LINE2. Поэтому мишенями таких микроРНК являются белок-кодирующие гены, содержащие на своих 3'-нетранслируемых областях (UTR) последовательности LINE2 [30] (рис. 2). Так, уровни miR-28-3р в плазме крови больных РМЖ снижены, по сравнению со здоровыми женщинами [31]. Повышенная экспрессия miR-95-3р в тканях ТНРМЖ ассоциирована с худшей выживаемостью больных [5]. Мишенью miR-95-3р в данных механизмах является мРНК гена *AKAP12* (белковый продукт гена усиливает пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РМЖ). Уровни взаимодействующих с miR-95-3р кольцевой РНК *circ_0001777* снижены в тканях ТНРМЖ. Предполагается использование данной кольцевой РНК в таргетной терапии ТНРМЖ [32]. При РМЖ наиболее выраженное повышение экспрессии определяется для miR-151a-3р [33]. Среди циркулирующих микроРНК у больных РМЖ определены повышенные уровни miR-151a-5р, которые снижаются после оперативного лечения РМЖ [34].

В тканях и клеточных линиях РМЖ определяется значительное повышение уровней miR-

325-3р, нацеленной на мРНК гена *S100A2* [35]. Онкогенная в отношении РМЖ miR-552-5р, нацеленная на *WIF1* (Wnt inhibitory factor-1) является мишенью днРНК *SLC16A1-AS1*, усиленная экспрессия которой подавляет рост и метастазирование РМЖ [36]. MiR-576-5р, которая является мишенью онкосупрессорной днРНК *LINC-PINT*, ингибирует мРНК гена *MEIS2* (кодирует гомеобокс Meis 2), что подавляет PPP3CC (protein phosphatase 3 catalytic subunit gamma) путем инактивации ядерного фактора κВ (NF-κВ) [37]. MiR-582-5р способствует метастазированию и инвазии ТНРМЖ путем ингибирования *СMTM8* (хемокиноподобный фактор) [38]. MiR-616-3р способствует метастазированию РМЖ за счет ингибирования гена *TIMP2* (кодирует семейство ингибиторов матриксных металлопротеиназ) с регуляцией сигналинга MMP (матриксной металлопротеиназы) [39]. В клетках РМЖ и во внеклеточных везикулах определены повышенные уровни miR-887-3р, нацеленного на *BTBD7* (кодирует ядерный белок, участвующий в морфогенезе). В то же время повышенная экспрессия *BTBD7* устраняла химиорезистентность клеток РМЖ [40].

Исследование тканей ТНРМЖ показало повышенную экспрессию miR-1271-3р, вовлеченного в регуляцию путей сигналинга гормонов щитовидной железы. Повышенные уровни miR-1271-3р ассоциированы с рецидивом ТНРМЖ [41]. Уровни miR-1825 в сыворотке крови больных РМЖ до мастэктомии достоверно выше, по сравнению со здоровым контролем и больными после оперативного лечения [42]. MiR-3118, ингибирующая *PHLPP2* (кодирует серин-треониновую фосфатазу), является мишенью днРНК *HAND2-AS1*, которая подавляет пролиферацию и миграцию клеток РМЖ [43]. Экспрессия miR-4433b-5р в экстрацеллюлярных везикулах образцов РМЖ выше, по сравнению с нормальным контролем [44]. Усиленная экспрессия miR-5698 в сыворотке крови пациентов

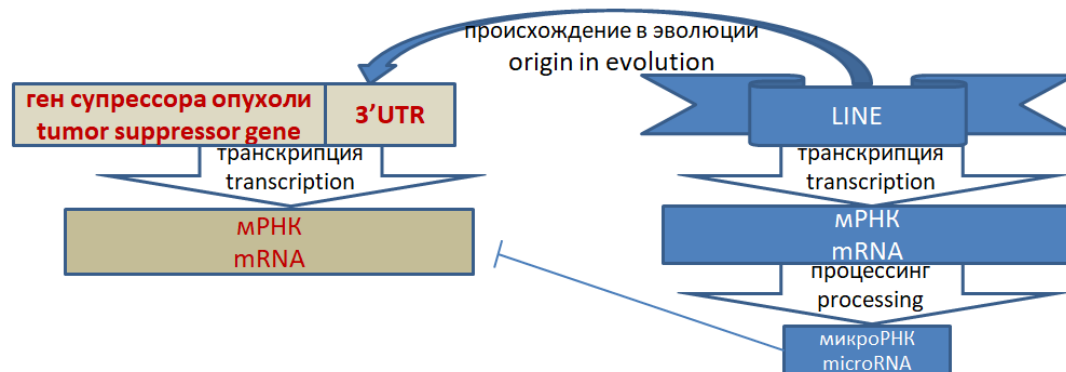


Рис. 2. Схема взаимосвязи ретроэлементов LINE с онкогенными микроРНК в канцерогенезе рака молочной железы (UTR — untranslated region, нетранслируемая область гена)

Fig. 2. Relationship between LINE retrotransposons and oncogenic microRNAs in breast cancer carcinogenesis (UTR — untranslated region)

Таблица 1. Происшедшие от ретроэлементов микроРНК, экспрессия которых повышена при РМЖ
Table 1. Retroelement-derived microRNAs upregulated in breast cancer

	РЭ-источник микроРНК RE-source of miRNA	МикроРНК miRNA	Механизм действия / гены-мишени микроРНК (miRDB) Mechanism of action / microRNA target genes (miRDB)	Автор Author
1	LINE2	miR-95-3p	<i>AKAP12</i> [32]	[5]
2	LINE2	miR-151a-3p	<i>FAM120AOS, AGO2, RPS6KA5, ME1, UPP2, YTHDF3, PITPNB</i> (miRDB)	[33]
3	LINE2	miR-151a-5p	<i>UTY, FANCA, SEZ6L, AK2, RALGAP1, APH1A, NDE1, RGS17</i> (miRDB)	[34]
4	LINE2	miR-325-3p	<i>S100A2</i> [35]	[35]
5	LINE1	miR-552-5p	<i>WIFI</i> [36]	[36]
6	LINE1	miR-576-5p	<i>ICA1L, CUL3, CCDC148, NR4A3, ADAMTS3, FUT9, DNAL1</i> (miRDB)	[37]
7	LINE-CR1	miR-582-5p	<i>CMTM8</i> [38]	[38]
8	LINE2	miR-616-3p	<i>TIMP2</i> [39]	[39]
9	LINE2	miR-887-3p	<i>BTBD7</i> [40]	[40]
10	LINE2	miR-1271-3p	<i>MEF2A, DPYSL5, MTDH, USP3, WTAP, MAP3K20, ZCCHC10, STK35</i> (miRDB)	[41]
11	LINE2	miR-1825	<i>CLCN3, NAA40, FUT9, DHX58, ABCA1, SNN, TUBG1</i> (miRDB)	[42]
12	LINE1	miR-3118	<i>PHLPP2</i> [43]	[43]
13	LINE1	miR-3144	<i>ERBB4</i> [12]	[12]
14	LINE2	miR-4433b-5p	<i>CAMKK2, ABHD13, SOX6, DDX20, STK32A, NAT8L, CNTN1</i> (miRDB)	[44]
15	LINE1	miR-5698	<i>MECP2, PPP1R9B, NFIX, WIZ, SLC6A17, CASTOR2, NR1D1, SRF</i> (miRDB)	[45]
16	LINE1	miR-8084	<i>ING2</i> [46]	[46]

ассоциирована с худшей выживаемостью при РМЖ [45]. В плазме крови и тканях опухоли больных РМЖ определено значительно повышение уровней miR-8084, которая способствует пролиферации клеток РМЖ за счет активации АКТ и ERK1/2, а также ингибирует апоптоз, подавляя связанные с p53-BAX сигнальные пути. Мишенью miR-8084 является также онкосупрессорный ген *ING2* [46]. В табл. 1 представлены обобщающие данные возникающих из РЭ микроРНК, обладающих онкогенными свойствами. Использование данных микроРНК в качестве объектов для ингибирующего воздействия может стать перспективным направлением для таргетной терапии РМЖ.

Роль онкосупрессорных микроРНК, произошедших от ретроэлементов, в развитии рака молочной железы

Повышенная экспрессия LINE при развитии РМЖ может снижать уровни микроРНК, произошедшие от них в эволюции за счет комплементарного связывания в качестве «губки» их транскриптов, что свойственно для днРНК. Действительно, транскрипты LINE могут функционировать в качестве днРНК-подобных молекул, регулируя экспрессию генов на эпигенетическом уровне [47]. Такие механизмы могут лежать в основе снижения уровней микроРНК, проявляющих свойства супрессоров опухолей при РМЖ

(рис. 3). Например, miR-28-5p, ингибирующая миграцию клеток РМЖ путем регуляции генов *WSB2* (WD repeat and SOCS box containing 2) [48], *CENPF* (кодирует белок, связанный с комплексом центромера-кинетохор) [49] и *LDHA* (кодирует лактатдегидрогеназу А) [50], является мишенью днРНК *MCM3AP-AS1*, которая способствует прогрессированию РМЖ [49] и мишенью *circ-CSNK1G* (участвует в миграции, инвазии и пролиферации ТНРМЖ [50]). Экспрессия miR-28-3p при РМЖ также снижена [31]. MiR-130a-3p проявляет онкосупрессорные свойства за счет блокирования сигнального каскада Wnt при ТНРМЖ [51]. Низкие уровни miR-181c-5p, которая ингибирует ген *MAP4K4* (кодирует онкогенную серин-терониную протеинкиназу) определены при ТНРМЖ [52].

MiR-374c-5p подавляет развитие РМЖ путем связывания с геном *TAF7* (кодирует компонент белкового комплекса, связывающегося с ТАТА-боксом с рекрутированием РНК-полимеразы-II) [53]. MiR-493-5p функционирует в качестве супрессора роста и инвазивности клеток РМЖ за счет воздействия на *FUT4*, связываясь с 3'UTR его мРНК [54]. MiR-576-3p, являющаяся мишенью онкогенной *hsa_circ0012673*, ингибирует *SOX4* (SRV-box transcription factor 4), подавляя таким образом пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РМЖ [55]. MiR-578, являющаяся мишенью онкогенной *hsa_circ_0008673*, ингибирует *GINS4* (белок, играющий роль в инициа-

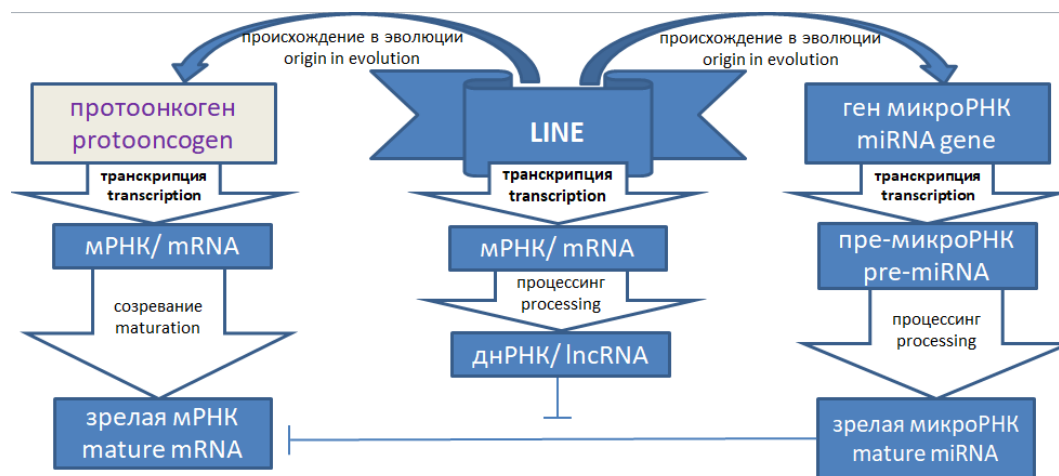


Рис. 3. Механизмы влияния LINE на онкосупрессорные микроРНК в канцерогенезе рака молочной железы
Fig. 3. Proposed mechanisms of LINE retrotransposon impact on tumor-suppressive microRNAs in breast cancer

ции репликации ДНК) [56]. MiR-582-3p служит негативным регулятором гена *SFXN1* (кодирует сидерофлексин — митохондриальный мембранный белок), экспрессия которого связана с плохим прогнозом у пациентов с РМЖ [57]. Уровни онкосупрессорной miR-588 снижены в тканях РМЖ, поэтому использование загруженной в экзосомы с помощью электропорации miR-588, показавшее свою эффективность, может быть использовано в таргетной терапии РМЖ [58].

MiR-606 подавляет развитие и метастазирование ТНРМЖ путем воздействия на ген *STC1* (кодирует гликопротеин Stanniocalcin 1, обладающий аутокринными и паракринными функциями). Трансфекция miR-606 в ткани ТНРМЖ подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, индуцируя их апоптоз. Поэтому данный метод является перспективным для таргетной терапии ТНРМЖ [59]. MiR-625-5p, являющаяся мишенью онкогенной для РМЖ circSEPT9, экспрессируется на низких уровнях в тканях РМЖ и в клетках РМЖ. Мишенью miR-625-5p в механизмах онкосупрессорного действия является мРНК гена *PTBP3* (Polypyrimidine Tract Binding Protein 3), регулятора дифференцировки клеток [60]. Экспрессия miR-634 значительно снижена в ткани и клетках ТНРМЖ, по сравнению с нормальными тканями. В то же время эктопическая экспрессия miR-634 ингибирует пролиферацию и метастазирование РМЖ. Непосредственной мишенью miR-634 является мРНК гена *FOXA1* (кодирует ДНК-связывающийся белок) [61]. MiR-708-3p подавляет метастазы и химиорезистентность РМЖ путем ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода [62]. MiR-708-5p является мишенью днРНК LOXL1-AS1, которая является драйвером метастазов и инвазии клеток РМЖ [63].

MiR-1183 служит мишенью hsa_circ_0000851, которая способствует пролиферации и мигра-

ции клеток ТНРМЖ. MiR-1183 ингибирует мРНК гена *PDK1* (кодирует киназу пируватдегидрогеназу) [64]. Онкосупрессорная для РМЖ miR-1249-3p, нацеленная на мРНК гена *HOXB8* (транскрипционный фактор, регулирующий развитие человека), является мишенью днРНК MIF-AS1, которая способствует пролиферации, миграции и эпителиально-мезенхимальному переходу РМЖ [65]. MiR-1271 (miR-1271-5p) нацелена на хроматин гена *DDIT3* (DNA damage-inducible transcript 3). За счет этого введение miR-1271 эффективно восстанавливает уровни экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа, тем самым усиливая чувствительность клеток РМЖ к летрозолу. Это пример возможности эффективного использования микроРНК для устранения резистентности РМЖ к химиотерапии [66]. MiR-2355-5p является мишенью днРНК SNHG11, которая способствует пролиферации и миграции клеток ТНРМЖ. MiR-2355-5p нацелена на мРНК гена *CBX5* (кодирует негистоновый белок, член гетерохроматинового белкового комплекса) [67].

В тканях ТНРМЖ определены сниженные уровни miR-3139, которая является мишенью для LINC00514 (данная днРНК способствует пролиферации, миграции и инвазии РМЖ, подавляя апоптоз) [68]. Для РМЖ характерна пониженная экспрессия онкосупрессорной miR-5586-5p, которая ингибирует ангиогенез за счет подавления генов *VEGFA* (кодирует сосудистый эндотелиальный фактор роста А), *ANGPTL4* (кодирует ангиопоэтин-подобный белок 4), *HBEGF* (кодирует гепарин-связывающийся EGF-подобный фактор) [69]. MiR-7978, являющаяся мишенью онкогенной в отношении РМЖ circHSDL2, ингибирует ген *ZNF704* (кодирует белок цинковых пальцев, вовлеченный в регуляцию транскрипции с помощью РНК-полимеразы-II), регулируя таким образом пути Hippo [70]. В табл. 2 пред-

Таблица 2. Произшедшие от ретроэлементов микроРНК, экспрессия которых снижена при РМЖ
Table 2. Retroelement-derived microRNAs downregulated in breast cancer

	РЭ-источник микроРНК RE-source of miRNA	МикроРНК miRNA	Гены-мишени микроРНК microRNA target genes	Автор Author
1	LINE2	miR-28-5p	WSB2 [48], CENPF [49], LDHA [50]	[48-50]
2	LINE2	miR-28-3p	FRMD7, VIM, RSNIL, C5, MBL2, RAD51B, UNKL, IKZF5 (miRDB)	[31]
3	LINE-RTE-BovB	miR-130a-3p	CLIP1, GJA1, CPEB1, SLAIN1, SKIDA1, ESR1, ACVR1 (miRDB)	[51]
4	LINE-RTE-BovB	miR-181c-5p	CREBRF, C2CD5, ZNF594, DDX3X, PRTG, TRIM2, SESN3 (miRDB)	[52]
5	LINE2	MiR-374c-5p	TAF7 [53]	[53]
6	LINE2	miR-493-5p	FUT4 [54]	[54]
7	LINE1	miR-576-3p	SOX4 [55]	[55]
8	LINE2	miR-578	GINS4 [56]	[56]
9	LINE-CR1	miR-582-3p	SFXN1 [57]	[57]
10	LINE1	miR-588	SPTLC2, RHBDF1, MGAT1, PRKARIA, COL4A4, TUSC1, RIMS1 (miRDB)	[58]
11	LINE1	miR-606	STC1 [59]	[59]
12	LINE1	miR-625-5p	PTBP3 [60]	[60]
13	LINE1	miR-634	FOXAI [61]	[61]
14	LINE2	miR-708-3p	SCAMP1, JARID2, TRAF3, VIM, BAZ1B, SPRED1, HSPA4L (miRDB)	[62]
15	LINE2	miR-708-5p	TNS3, FOXJ3, IKBKB, ASPA, BCAM, NPY2R, ARL17A, CNTFR (miRDB)	[63]
16	LINE2	miR-1183	PKD1 [64]	[64]
17	LINE2	miR-1249-3p	HOXB8 [65]	[65]
18	LINE2	miR-1271-5p	DDIT3 [66], SPIN1 [67, 71]	[66, 67, 71]
19	LINE-RTE-BovB	miR-2355-5p	CBX5 [67]	[67]
20	LINE2	miR-3139	TNS3, KIAA0355, IKBKB, FOXJ3, ASPA, RPTN, EN2 (miRDB)	[68]
21	LINE1	miR-5586-5p	ANGPTL4, VEGFA, HBEGF [69]	[69]
22	LINE1	MiR-7978	ZNF704 [70]	[70]

ставлены произошедшие от LINE микроРНК, обладающие онкосупрессорными свойствами. Использование этих микроРНК или их имитаторов в качестве инструментов для таргетной терапии перспективно в связи с возможностью подавления экспрессии онкогенов, а также LINE1 и LINE2 по принципу конкурентного связывания с их последовательностями, что может предотвратить многообразные механизмы влияния LINE на канцерогенез РМЖ.

Заключение

Согласно проведенным молекулярно-генетическим исследованиям, спорадический РМЖ ассоциирован со множеством SNP, большинство из которых расположены в интронах, регуляторных областях генов и межгенных локусах, где располагаются гены РЭ, днРНК и микроРНК. Сделано предположение, что ассоциация таких полиморфизмов с РМЖ, вероятно, обусловлена патологической активацией или изменением функций некодирующих РНК и РЭ, среди которых наиболее распространенными в геноме

человека являются LINE1 и LINE2. Анализ научной литературы свидетельствует о том, что в клинических исследованиях у больных РМЖ, а также в образцах опухолей РМЖ обнаруживается достоверная активация LINE. Описаны механизмы влияния данных РЭ на канцерогенез РМЖ в связи с их участием в качестве драйверов геномной нестабильности, хромотрипсиса, хромонасинтеза, формировании химерных онкогенов из протоонкогенов, инактивации генов онкосупрессоров. Дополнительный механизм влияния LINE на канцерогенез РМЖ обусловлен образованием из их транскриптов молекул микроРНК, обладающих онкогенными свойствами. Анализ научной литературы позволил выявить 16 таких микроРНК и описать механизмы их влияния на РМЖ. Кроме того, транскрипты LINE функционируют в качестве днРНК-подобных молекул, связывающихся как «губки» с онкосупрессорными микроРНК (в связи с наличием в связи с этим комплементарных последовательностей). Описано 22 таких микроРНК, произошедших в эволюции от РЭ и подавляющих развитие и метастазирование РМЖ. Описана взаимосвязь трех

онкогенных микроРНК с днРНК (SLC16A1-AS1/miR-552-5p, LINC-PINT/miR-576-5p, HAND2-AS1/miR-3118) и одна — с кольцевыми РНК (circ_0001777/miR-95-3p); а также пять онкосупрессорных микроРНК с днРНК (MCM3AP-AS1/miR-28-5p, LOXL1-AS1/miR-708-5p, MIF-AS1/miR-1249-3p, SNHG11/miR-2355-5p, LINC00514/miR-3139) и шесть — с кольцевыми РНК (circ-CSNK1G/miR-28-5p, hsa_circ0012673/miR-376-3p, hsa_circ_0008673/miR-378, circSEPT9/miR-625-5p, hsa_circ_0000851/miR-1183, circHSDL2/miR-7978). Такие взаимодействия обусловлены эволюционным происхождением днРНК, кольцевых РНК и микроРНК от гомологичных LINE и наличием в связи с этим комплементарных нуклеотидных последовательностей. Полученные в статье данные могут быть использованы для таргетной терапии РМЖ, позволяющей воздействовать не только на вовлеченные в канцерогенез онкогенные и онкосупрессорные белки, но также на патологически активированные специфические LINE1 и LINE2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2021: 252. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starnitsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow. 2021: 252 (In Rus)].
2. Sokolova A., Johnstone K.J., McCart Reed A.E., et al. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*. 2023; 82(1): 70-82.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14808>.
3. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021; 4: 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52>. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 4: 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52> (In Rus)].
4. Yu C., Zhang T., Chen F., Yu Z. The impact of hsa-miR-1972 on the expression of von Willebrand factor in breast cancer progression regulation. *Peer J*. 2024; 12: e18476.-DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.18476>.
5. Turashvili G., Lightbody E.D., Tyryshkin K., et al. Novel prognostic and predictive microRNA targets for triple-negative breast cancer. *FASEB J*. 2018; fj201800120R.-DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201800120R>.
6. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S., et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. 2015; 47(4): 373-80.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3242>.
7. Zhang H., Ahearn T.U., Lecarpentier J., et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. *Nat Genet*. 2020; 52(6): 572-581.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0609-2>.
8. Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 12055.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68881-8>.
9. Nurk S., Koren S., Rhie A., et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022; 376(6588): 44-53.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>.
10. Mustafin R.N. The role of transposable elements in the association of polymorphic variants with multifactorial diseases. *Opera Medica et Physiologica*. 2024; 11(4): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2024-4-60-70>.
11. Park E.G., Ha H., Lee D.H., et al. Genomic analyses of non-coding RNAs overlapping transposable elements and its implication to human diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16): 8950.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23168950>.
12. Zabihi N., Sadeghi S., Tabatabaiean H., et al. The association between rs1972820 and the risk of breast cancer in Isfahan population. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13(1): 26-32.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.183202>.
13. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y., et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet*. 2019; 51: 611-617.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0373-3>.
14. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A., et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet*. 2020; 52: 306-319.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0562-0>.
15. Kankava K., Kvaratskhelia E., Burkadze G., et al. LINE-1 methylation in blood and tissues of patients with breast cancer. *Georgian Med News*. 2018; 276: 107-112.
16. Van Hoesel A.Q., van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., et al. Hypomethylation of LINE-1 in primary tumor has poor prognosis in young breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134(3): 1103-14.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2038-0>.
17. Park S.Y., Seo A.N., Jung H.Y., et al. Alu and LINE-1 hypomethylation is associated with HER2 enriched subtype of breast cancer. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100429.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100429>.
18. Jiang J.C., Rothnagel J.A., Upton K.R. Widespread exaptation of L1 transposons for transcription factor binding in breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5625.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115625>.
19. Berrino E., Miglio U., Bellomo S.E., et al. The tumor-specific expression of L1 retrotransposons independently correlates with time to relapse in hormone-negative breast cancer patients. *Cells*. 2022; 11(12): 1944.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11121944>.
20. Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I., et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(8): 693-702.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bdra.20786>.
21. Shukla R., Upton K.R., Munoz-Lopez, et al. Endogenous retrotransposition activates oncogenic pathways in hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2013; 153(1): 101-11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.032>.

22. Xia Z., Cochrane D.R., Anglesio M.S., et al. LINE-1 retrotransposon-mediated DNA transductions in endometriosis associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(3): 642-647.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.032>.
23. Cajuso T., Sulo P., Tanskanen T., et al. Retrotransposon insertions can initiate colorectal cancer and are associated with poor survival. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 4022.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11770-0>.
24. Aschacher T., Wolf B., Enzmann F., et al. LINE-1 induces hTERT and ensures telomere maintenance in tumour cell lines. *Oncogene.* 2016; 35(1): 94-104.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncr.2015.65>.
25. Nair M.G., Ramesh R.S., Naidu C.M., et al. Estimation of ALU repetitive elements in plasma as a cost-effective liquid biopsy tool for disease prognosis in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4): 1054.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15041054>.
26. Мустафин Р.Н. Участие ретроэлементов в хромоанагенезе при развитии злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(5): 146-156.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156>. [Mustafin R.N. Participation of retroelements in chromoanagenesis in cancer development. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(5): 146-156.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156> (In Rus)].
27. Bolkestein M., Wong J.K.L., Thewes V., et al. Chromothripsis in human breast cancer. *Cancer Res.* 2020; 80(22): 4918-4931.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1920>.
28. Vasmataz G., Wang X., Smadbeck J.B., et al. Chromoanagenesis is a common mechanism that leads to ERBB2 amplifications in a cohort of early stage HER2⁺ breast cancer samples. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 738.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4594-0>.
29. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017; 21(6): 742-749.-DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ17.30-o>. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017; 21(6): 742-749.-DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ17.30-o> (In Rus)].
30. Petri R., Brattås P.L., Sharma Y., et al. LINE-2 transposable elements are a source of functional human microRNAs and target sites. *PLoS Genet.* 2019; 15(3): e1008036.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008036>.
31. Moro J., Grinpelc A., Farré P.L., et al. miR-877-5p as a potential link between triple-negative breast cancer development and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(23): 16758.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242316758>.
32. Chen Z., Gong X., Cheng C., et al. Circ_0001777 affects triple-negative breast cancer progression through the miR-95-3p/AKAP12 Axis. *Clin Breast Cancer.* 2023; 23(2): 143-154.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.11.004>.
33. Yusof K.M., Groen K., Rosli R., et al. Evaluation of circulating microRNAs and adipokines in breast cancer survivors with arm lymphedema. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11359.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911359>.
34. Wang Y., Yin W., Lin Y., et al. Downregulated circulating microRNAs after surgery: potential noninvasive biomarkers for diagnosis and prognosis of early breast cancer. *Cell Death Discov.* 2018; 4: 21.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0089-7>.
35. Wang H., Hu X., Yang F., Xiao H. miR-325-3p Promotes the proliferation, invasion, and EMT of breast cancer cells by directly targeting S100A2. *Oncol Res.* 2021; 28(7): 731-744.-DOI: <https://doi.org/10.3727/096504020X16100888208039>.
36. Jiang B., Xia J., Zhou X. Overexpression of lncRNA SLC16A1-AS1 suppresses the growth and metastasis of breast cancer via the miR-552-5p/WIF1 signaling pathway. *Front Oncol.* 2022; 12: 712475.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.712475>.
37. Li D., Hu A. LINC-PINT suppresses breast cancer cell proliferation and migration via MEIS2/PPP3CC/NF-κB pathway by sponging miR-576-5p. *Am J Med Sci.* 2024; 367(3): 201-211. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2023.08.013>.
38. Zeng X., Ma X., Guo H. et al. MicroRNA-582-5p promotes triple-negative breast cancer invasion and metastasis by antagonizing CMTM8. *Bioengineered.* 2021; 12(2): 10126-10135.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2000741>.
39. Yuan C. miR-616 promotes breast cancer migration and invasion by targeting TIMP2 and regulating MMP signaling. *Oncol Lett.* 2019; 18(3): 2348-2355.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10546>.
40. Wang B., Wang Y., Wang X., et al. Extracellular vesicles carrying miR-887-3p promote breast cancer cell drug resistance by targeting BTBD7 and activating the Notch1/Hes1 signaling pathway. *Dis Markers.* 2022; 2022: 5762686.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5762686>.
41. Turkistani S., Sugita B.M., Fadda P., et al. A panel of miRNAs as prognostic markers for African-American patients with triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 861.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08573-2>.
42. He Y.Y., Xiao B., Qiu J.H., et al. [Study on the expression of microRNA-1825 in serum of pre-operative and post-operative patients with breast cancer]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2021; 55(5): 691-697.-DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200921-01224>.
43. Dong G., Wang X., Jia Y., et al. HAND2-AS1 Works as a ceRNA of miR-3118 to Suppress proliferation and migration in breast cancer by upregulating PHLPP2. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 8124570.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8124570>.
44. Carvalho T.M., Brasil G.O., Jucoski T.S., et al. MicroRNAs miR-142-5p, miR-150-5p, miR-320a-3p, and miR-4433b-5p in Serum and tissue: Potential biomarkers in sporadic breast cancer. *Front Genet.* 2022; 13: 865472.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865472>.
45. Satomi-Tsushita N., Shimomura A., Matsuzaki J., et al. Serum microRNA-based prediction of responsiveness to eribulin in metastatic breast cancer. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0222024.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222024>.
46. Gao Y., Ma H., Gao C., et al. Tumor-promoting properties of miR-8084 in breast cancer through enhancing proliferation, suppressing apoptosis and inducing epithelial-mesenchymal transition. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 38.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1419-5>.
47. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell.* 2018; 46(2): 132-134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>.
48. Ma L., Zhang Y., Hu F. miR285p inhibits the migration of breast cancer by regulating WSB2. *Int J Mol Med.* 2020; 46(4): 1562-1570.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4685>.
49. Chen Q., Xu H., Zhu J., et al. LncRNA MCM3AP-AS1 promotes breast cancer progression via modulating miR-28-5p/CENPF axis. *Biomed Pharmacother.* 2020; 128: 110289.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110289>.

50. Zan X., Li W., Wang G., et al. Circ-CSNK1G1 promotes cell proliferation, migration, invasion and glycolysis metabolism during triple-negative breast cancer progression by modulating the miR-28-5p/LDHA pathway. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022; 20(1): 138.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00998-z>.
51. Poodineh J., Sirati-Sabet M., Rajabibazl M., Mohammadi-Yeganeh S. MiR-130a-3p blocks Wnt signaling cascade in the triple-negative breast cancer by targeting the key players at multiple points. *Heliyon.* 2020; 6(11): e05434.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05434>.
52. Xie D., Li S., Wu T. et al. MiR-181c suppresses triple-negative breast cancer tumorigenesis by targeting MAP4K4. *Pathol Res Pract.* 2022; 230: 153763.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153763>.
53. Hao S., Tian W., Chen Y., et al. MicroRNA-374c-5p inhibits the development of breast cancer through TATA-box binding protein associated factor 7-mediated transcriptional regulation of DEP domain containing 1. *J Cell Biochem.* 2019; 120(9): 15360-15368.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28803>.
54. Zhao L., Feng X., Song X., et al. miR-493-5p attenuates the invasiveness and tumorigenicity in human breast cancer by targeting FUT4. *Oncol Rep.* 2016; 36(2): 1007-15.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4882>.
55. Qiu X., Zhang Q., Deng Q., Li Q. Circular RNA hsa_circ_0012673 promotes breast cancer progression via miR-576-3p/SOX4 axis. *Mol Biotechnol.* 2023; 65(1): 61-71.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-022-00524-x>.
56. Sun L., Chen S., Wang T., Bi S. Hsa_circ_0008673 promotes breast cancer progression by MiR-578/GINS4 axis. *Clin Breast Cancer.* 2023; 23(3): 281-290.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.12.015>.
57. Yuan D., Liu J., Sang W., Li Q. Comprehensive analysis of the role of SFXN family in breast cancer. *Open Med (Wars).* 2023; 18(1): 20230685.-DOI: <https://doi.org/10.1515/med-2023-0685>.
58. Zhang Z., Luo X., Xue X., et al. Engineered exosomes carrying miR-588 for treatment of triple negative breast cancer through remodeling the immunosuppressive microenvironment. *Int J Nanomedicine.* 2024; 19: 743-758.-DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S440619>.
59. Choi S., An H.J., Yeo H.J., et al. MicroRNA606 inhibits the growth and metastasis of triplenegative breast cancer by targeting Stanniocalcin 1. *Oncol Rep.* 2024; 51(1): 2.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2023.8661>.
60. Shi G., Li H., Chen Y., et al. CircSEPT9 promotes breast cancer progression by regulating PTBP3 expression via sponging miR-625-5p. *Thorac Cancer.* 2024; 15(10): 808-819.-DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15252>.
61. Ren F., Rui X., Xiao X. Loss of miR-634 contributes to the formation FOXA1-positive triple negative breast cancer subtype. *Discov Oncol.* 2024; 15(1): 584.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01472-5>.
62. Lee J.W., Guan W., Han S., et al. MicroRNA-708-3p mediates metastasis and chemoresistance through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Cancer Sci.* 2018; 109(5): 1404-1413.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.13588>.
63. Dong H.T., Liu Q., Zhao T., et al. Long Non-coding RNA LOXL1-AS1 Drives breast cancer invasion and metastasis by antagonizing miR-708-5p expression and activity. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020; 19: 696-705.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.12.016>.
64. Ji C., Zhu L., Fang L. Hsa_circ_0000851 promotes PD-K1/p-AKT-mediated cell proliferation and migration by regulating miR-1183 in triple-negative breast cancer. *Cell Signal.* 2023; 101: 110494.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110494>.
65. Ding J., Wu W., Yang J., Wu M. Long non-coding RNA MIF-AS1 promotes breast cancer cell proliferation, migration and EMT process through regulating miR-1249-3p/HOXB8 axis. *Pathol Res Pract.* 2019; 215(7): 152376.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.03.005>.
66. Yu T., Yu H.R., Sun J.Y., et al. miR-1271 inhibits ERα expression and confers letrozole resistance in breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(63): 107134-107148.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22359>.
67. Yu L., Zhang W., Wang P., et al. LncRNA SNHG11 aggravates cell proliferation and migration in triple-negative breast cancer via sponging miR-2355-5p and targeting CBX5. *Exp Ther Med.* 2021; 22(2): 892.-DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10324>.
68. Luo X., Wang H. LINC00514 upregulates CCDC71L to promote cell proliferation, migration and invasion in triple-negative breast cancer by sponging miR-6504-5p and miR-3139. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 180.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01875-2>.
69. Shin D., Yoo J.O., Jeong J.H., Han Y.H. MiR-5586-5p suppresses hypoxia-induced angiogenesis through multiple targeting of HIF-1α, HBEGF and ADAM17 in breast cancer. *Anticancer Res.* 2025; 45(2): 473-489.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.17437>.
70. Wang D., Yang S., Lyu M., et al. Circular RNA HSDL2 promotes breast cancer progression via miR-7978 ZNF704 axis and regulating hippo signaling pathway. *Breast Cancer Res.* 2024; 26(1): 105.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01864-z>.
71. Du H.Y., Liu B. MiR-1271 as a tumor suppressor in breast cancer proliferation and progression via targeting SPIN1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(9): 2697-2706.-DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_14966.

Поступила в редакцию / Received / 02.05.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рустам Наилевич Мустафин / Rustam N. Mustafin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;
 eLibrary SPIN: 4810-2534; Researcher ID (WOS): S-2194-2018, Autor ID (Scopus): 56603137500.





© И.Н. Киева¹, Н.А. Рубцова¹, Е.Г. Новикова¹, В.А. Алимов²

Радиомический анализ МР-изображений в предоперационном стадировании рака эндометрия: обзор литературы

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

© Irina N. Kievskaya¹, Natalia A. Rubtsova¹, Elena G. Novikova¹, Vladimir A. Alimov²

Radiomic Analysis of MRI for Preoperative Staging of Endometrial Cancer: A Literature Review

¹P.A. Herzen Medical and Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

²S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre, Moscow, the Russian Federation

Магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает ключевое место в диагностическом алгоритме рака эндометрия (РЭ), поскольку является наиболее информативным методом для оценки ключевого прогностического фактора — глубины инвазии в миометрий и местной распространенности опухолевого процесса, на основе чего осуществляется планирование лечения. Последний пересмотр системы стадирования РЭ (FIGO, 2023) основан на стратификации факторов риска, включающих, помимо распространенности и гистологического типа опухоли, данные о молекулярно-генетическом подтипе, лимфоваскулярной инвазии и микрометастазах в лимфатические узлы, устанавливаемых по результатам послеоперационного гистологического исследования. Возможность получения информации о факторах риска на дооперационном этапе может способствовать оптимизации выбора лечебной стратегии. В связи с этим в мире предпринимаются попытки разработать новые подходы к предоперационной диагностике РЭ, основанные на анализе диагностических изображений, выполняемых в рамках предоперационного стадирования. Большинство исследований включают оценку информативности радиомических признаков, извлеченных при текстовом анализе (ТА) из изображений, полученных при МРТ у больных РЭ. Данный обзор представляет разбор опубликованных научных исследований, посвященных применению радиомического и радиогеномного анализа МР-изображений в диагностике РЭ и демонстрирует перспективные результаты данных направлений в определении таких факторов прогноза, как гистологический тип опухоли, глубина инвазии в миометрий, лимфоваскулярная инвазия, метастатическое поражение лимфатических узлов и молекулярно-генетический подтип опухоли. Однако определить предсказательную значимость конкретных радиомических параметров в выявлении основных факторов прогноза РЭ на сегодняшний день не представляется возможным, что обусловлено существенной вариабельностью анализируемых текстурных признаков, использованием различных программных приложений для проведения ТА и отсутствием унифицированных подходов при выборе анализируемых МР-последовательностей. В связи с этим радиомический

Magnetic resonance imaging (MRI) is central to the diagnostic algorithm for endometrial cancer (EC) as the most informative modality for assessing key prognostic factors such as the depth of myometrial invasion and local tumor extent, which are critical for treatment planning. The latest revision of the FIGO staging system (2023) stratifies risk based on factors including local extent, histological type, molecular genetic subtype, lymphovascular space invasion (LVSI), and lymph node micrometastases, which are typically determined postoperatively. The ability to preoperatively ascertain these risk factors could help optimize treatment strategies. Consequently, there is a global effort to develop new diagnostic approaches for EC based on the analysis of imaging data acquired during standard preoperative staging. Most studies evaluate the diagnostic value of radiomic features extracted via texture analysis (TA) from MRI scans of EC patients. This review synthesizes published research on the application of radiomic and radiogenomic analysis of MRI in EC diagnosis, highlighting promising results for predicting tumor histology, myometrial invasion depth, LVSI, lymph node metastasis, and molecular genetic subtype. However, it is currently not possible to determine the predictive value of specific radiomic parameters for determining the main EC prognostic factors. This is due to significant variability in the analyzed texture features, the use of diverse software applications for TA, and a lack of standardized protocols for selecting MRI sequences. Therefore, while radiomics remains a key area of scientific inquiry, its integration into clinical practice requires further study to standardize analysis protocols and validate findings.

анализ остается в фокусе научного интереса и для внедрения в клиническую практику требует дальнейшего изучения с целью стандартизации алгоритмов его проведения и валидации данных.

Ключевые слова: рак эндометрия; текстурный анализ; радиомика; МРТ

Для цитирования: Киева И.Н., Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Алимов В.А. Радиомический анализ МР-изображений в предоперационном стадировании рака эндометрия: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 203-215.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2481>

✉ Контакты: Киева Ирина Николаевна, miamodiaz@gmail.com

Введение

В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в 2022 г. рак эндометрия (РЭ) в мире занял шестое ранговое место [1]. По данным Globacan, в 2022 г. в мире было выявлено 420 368 новых случаев РЭ [2]. В России в 2023 г. стандартизованный показатель заболеваемости РЭ составил 37,34 случая на 100 тыс. населения, при этом с 2013 по 2023 гг. среднегодовой темп прироста соответствовал 1,89 % [1].

Для стадирования РЭ используется классификация Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), обновленная в 2023 г. Классификация FIGO претерпела значительные изменения, по сравнению с версией 2009 г., в которой учитывались только степень распространенности опухолевого процесса, включая глубину инвазии в миометрий, в строуму шейки матки, переход на соседние органы и ткани, наличие лимфогенного и отдаленного метастазирования [3]. За прошедшее десятилетие были изучены факторы прогноза РЭ, в числе которых гистологические типы и степень дифференцировки опухоли, наличие микрометастазов в лимфатические узлы (ЛУ), данные о лимфоваскулярной инвазии и молекулярно-генетическом подтипе опухоли.

Несмотря на обновление подходов стадирования, для определения тактики хирургического лечения глубина инвазии РЭ в миометрий сохраняет ключевое значение [4]. В свою очередь, магнитно-резонансная томография (МРТ) остается методом выбора для оценки местной распространенности РЭ, обладая наибольшей информативностью в оценке глубины инвазии в миометрий, в связи с чем является обязательным компонентом диагностического алгоритма у больных РЭ, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [4, 5].

Такие ключевые факторы прогноза как гистологический тип и степень дифференцировки опухоли могут быть оценены на дооперационном этапе. Однако информативность гистологического материала, получаемого при раздельном диагностическом выскабливании, может быть ограниченной вследствие недостаточной

Keywords: endometrial cancer; texture analysis; radiomics; MRI

For Citation: Irina N. Kieva, Natalia A. Rubtsova, Elena G. Novikova, Vladimir A. Alimov. Radiomic analysis of MRI for preoperative staging of endometrial cancer: A literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 203-215.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2481>

репрезентативности или малого количества ткани. Так, по данным Juliette Phelippeau с соавт., примерно в 20 % случаев данные предоперационной биопсии (как пайпель-биопсии, так и гистероскопии) не совпадают с окончательным послеоперационным гистологическим заключением [6]. При этом достоверная оценка лимфоваскулярной инвазии, включенной в систему стадирования РЭ в 2023 г., возможна исключительно при послеоперационном гистологическом исследовании [7]. В связи с этим предпринимаются попытки оптимизировать процесс дооперационной диагностики, особенно в группе пациенток молодого возраста, для которых, наряду с излечением, важным условием является сохранение детородного органа для реализации репродуктивной функции.

Таким образом, для применения персонифицированного подхода при выборе тактики лечения РЭ существует потребность в точных и надежных методах предоперационной оценки комплекса прогностических факторов. В связи с этим проводятся исследования, посвященные поиску и разработке новых технологий, которые будут способствовать более точной диагностике РЭ. За последние годы опубликован ряд исследований, посвященных изучению возможностей радиомики как вспомогательного метода предоперационной оценки прогностических факторов при РЭ.

Ключевым компонентом радиомики является текстурный анализ (ТА), который обеспечивает количественную оценку неоднородности опухоли путем анализа распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей диагностических изображений, что позволяет извлекать новую информацию, недоступную человеческому глазу [8]. Важно отметить, что радиомический анализ является неинвазивным методом, который не требует дополнительных вмешательств [8].

На сегодняшний день опубликован ряд исследований, продемонстрировавших возможности использования радиомики для прогноза гистологического типа гиперпластического процесса эндометрия, лимфоваскулярной инвазии, инвазии в миометрий, метастатического поражения

ЛУ, для определения группы риска и прогноза выживаемости больных РЭ [9–22].

Помимо этого, в последние годы активно развивается радиогеномика — направление, изучающее взаимосвязь между радиомическими особенностями РЭ и молекулярно-генетическими параметрами [23]. Работы по радиогеномике представляют огромный интерес, поскольку отвечают современной тенденции к индивидуализации подходов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

На момент подготовки данной статьи нами не было найдено ни одной русскоязычной научной публикации, посвященной изучению радиомического анализа РЭ, что подчеркивает своевременность и необходимость данного обзора.

Цель исследования — анализ научных исследований, посвященных применению радиомического анализа МР-изображений в диагностике РЭ.

Материалы и методы

Научные исследования, опубликованные в информационно-аналитических системах PubMed, Google Scholar, eLibrary за 2018–2024 гг., с использованием комбинации ключевых слов: «endometrial cancer» (рак эндометрия), «uterine tumor» (опухоль тела матки), «texture analysis» (текстурный анализ), «radiomics» (радиомика), MRI «MPT».

Результаты исследования

В последние годы растет количество публикаций, посвященных применению радиомики для решения тех или иных диагностических задач в онкологии, в том числе при диагностике РЭ.

Исходя из анализа опубликованных статей, можно выделить следующие основные направления использования ТА в диагностике РЭ:

- прогноз гистологического типа опухоли;
- прогнозирование лимфоваскулярной инвазии;
- прогнозирование инвазии миометрия;
- прогнозирование метастазов в ЛУ;
- оценка молекулярно-генетического подтипа;
- определение группы риска и прогноза выживаемости.

Методология радиомического анализа

Радиомика представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий в себя предварительную обработку изображений, сегментацию, извлечение текстурных характеристик, статистический анализ и построение диагностических моделей для прогнозирования клинических результатов с последующей оценкой их эффективности (рис. 1).

Получаемые текстурные признаки принято разделять на признаки первого порядка (статистические характеристики гистограммы интенсивностей — среднее, медиана, асимметрия, эксцесс), признаки второго порядка (учитывающие пространственное распределение пикселей, например, матрицы GLCM и GLRLM), а также признаки высшего порядка, получаемые с помощью фильтрации и нелинейных преобразований изображений [24].

В табл. 1 представлена краткая информация об основных исследованиях, посвященных применению ТА в диагностике РЭ.

Извлекаемые текстурные параметры разнятся в зависимости от выбранной МР-последовательности. Подавляющее большинство авторов

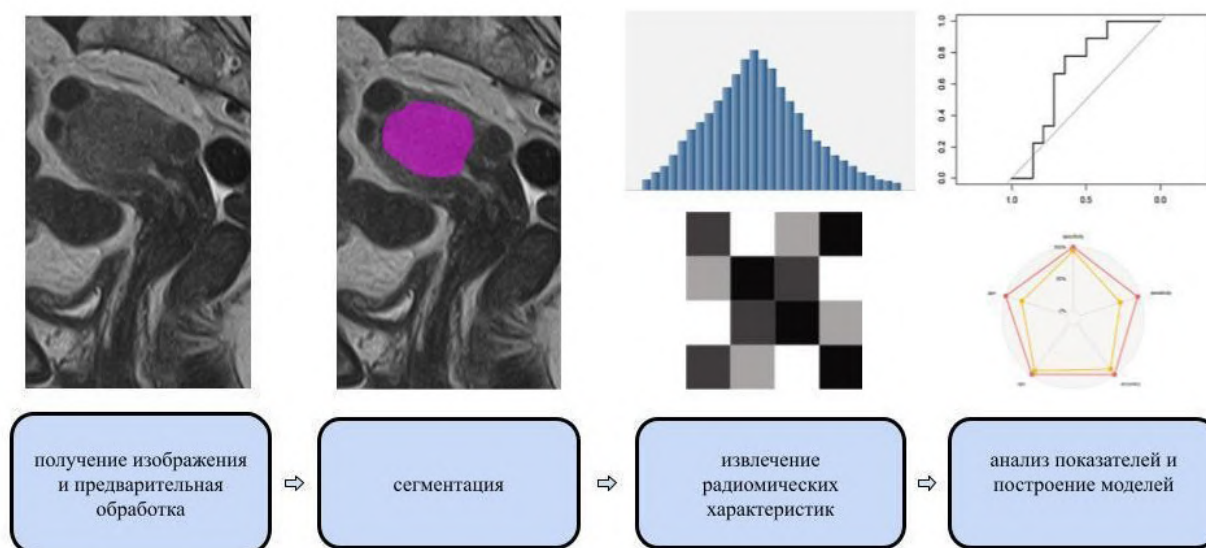


Рис. 1. Этапы выполнения радиомического анализа
Fig. 1. Workflow of a radiomics study

Таблица 1. Перечень основных исследований в области радиомикки магнитно-резонансной томографии при раке эндометрия

Первый автор, год	Количество пациентов (группа обучения/валидации)	МР-последовательности	МР-томографы	Предварительная обработка изображений	Фильтры	Текстурные признаки	Программное обеспечение	Результаты
Определение гистологического типа опухоли								
Tao Zheng, 2021	250/108	T2 FS-ВИ, ИКД, 3D-ISO VIBE: артериальная, венозная, отсроченная фазы	1 томограф, одинаковые параметры сканирования	-	-	1-го порядка, характеристики формы, 2-го порядка	ITK-SNAP для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,925 в диагностике низко- и высокодифференцированного РЭ
Xiaojun Chen, 2022	158/78, 109	ИКД, ДВИ, T2-ВИ	3 томографа, разные параметры сканирования	изотропный воксел $3 \times 3 \times 3$ мм; нормализация уровня серого; фиксированная ширина бина 3	Вейвлет фильтры, фильтр Лапласа	1-го порядка, 2-го порядка, более высокого порядка	ITK-SNAP для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,989 в дифференциальной диагностике РЭ и доброкачественных образований
Qiu Bi, 2022	371	ИКД, ДВИ, T2-ВИ	3 томографа, разные параметры сканирования	-	фильтр Лапласа	1-го порядка, 2-го порядка, более высокого порядка	3D Slicer 4.11.0 для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,854 в дифференциальной диагностике РЭ IA стадии и доброкачественных образований
Определение лимфоваскулярной инвазии								
M. Bereby-Kahane, 2022	73	T2, ИКД	1 томограф, одинаковые параметры сканирования	-	Фильтр Лапласа	1-го порядка, более высокого порядка	TexRAD	AUC 0,59 в определении ЛВИ
Xue-Fei Liu, 2022	226 - группа обучения 113 - группа валидации	ИКД, ДВИ, T2, T1-ДКУ	5 томографов разных вендоров, разные параметры сканирования	Изотропный воксел $3 \times 3 \times 3$ мм; нормализация уровня серого	-	1-го порядка, 2-го порядка	MITK Workbench для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,89 в предсказании ЛВИ
Yan Luo, 2020	101 - группа обучения 43 - группа валидации	T2, ДВИ, T1-ДКУ	1 томограф, одинаковые параметры сканирования	-	-	1-го порядка, 2-го порядка	3D Slicer для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,82 в предсказании ЛВИ
Прогноз глубокой инвазии миометрия								
Naip., 2020	163	T2, ДВИ	3 томографа разных вендоров, разные параметры сканирования	Изотропный воксел $2 \times 2 \times 2$ мм	Вейвлет фильтры, фильтр Лапласа	1-го порядка, 2-го порядка, более высокого порядка	Deerwise для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,76, 0,80 и 0,85 в предсказании глубокой инвазии миометрия
Be Cong Yan., 2021	104/105	T2, ДВИ, ИКД, T1-ДКУ	1 томограф, одинаковые параметры сканирования	Фиксированная ширина бина 1	-	1-го порядка, 2-го порядка	MITK Workbench для сегментации, Ruadiomics для извлечения ТП	AUC 0,96 в предсказании глубокой инвазии миометрия, AUC 0,98 у реттенологов при использовании диагностической модели
Прогноз метастатического поражения лимфатических узлов								
Xiaojuan Xu, 2019	140/60	аксиальные T2 FS, сагитальные T2, 3D-Iso-LAVA:отсроченная фаза	2 томографа одного вендора, разные параметры сканирования	-	Вейвлет фильтры	1-го порядка, 2-го порядка, более высокого порядка	ITK-SNAP для сегментации, Python	AUC, 0,892 в предсказании метастазов в ЛУ

Первый автор, год	Количество пациентов (группа обучения/валидации)	MR-последовательности	MR-томографы	Предварительная обработка изображений	Фильтры	Текстурные признаки	Программное обеспечение	Результаты
Bi Cong Yan, 2020	351/271	T2, T2 FS, ДВИ, ИКД, T1-ДКУ	5 томографов разных вендоров, разные параметры сканирования	Изотропный воксел $3 \times 3 \times 3$ мм; нормализация уровня серого; фиксированная ширина бина 1	-	1-го порядка, 2-го порядка	ITK-SNAP для сегментации, Pyradiomics для извлечения ТП	AUC 0,935 в предсказании метастазов в тазовые ЛУ
Определение группы риска								
Veronica Celli, 2020	49/15	T2, ИКД	3 томографа разных вендоров, одинаковые параметры сканирования	-	-	1-го порядка, 2-го порядка	ITK-SNAP для сегментации, Pyradiomics для извлечения ТП	AUC 0,67 в предсказании ЛВИ, AUC 0,74 в предсказании группы низкого риска
Jingya Chen, 2021	102	T2	1 томограф, одинаковые параметры сканирования	-	-	1-го порядка, 2-го порядка	ITK-SNAP для сегментации, AI Kit-A.K, GE Healthcare для извлечения ТП	AUC 0,946 в предсказании группы низкого риска
Определение молекулярно-генетических подтипов РЭ								
Maura Miccò, 2022	96	T2	1 томограф, одинаковые параметры сканирования	Среднее значение пространственного разрешения $0,548 \times 0,548$ мм ²	Вейвлет фильтры, фильтр Лапласа	1-го порядка, 2-го порядка, более высокого порядка	ITKSNAP для сегментации, MODDICom для извлечения ТП	AUC 0,85 в предсказании глубокой инвазии миометрия, AUC 0,92 в предсказании ЛВИ, AUC 0,84 в предсказании низкого риска
Zijing Lin, 2023	87/51	T2 FS, ДВИ, T1-ДКУ	8 томографов разных вендоров, разные параметры сканирования	Изотропный воксел $1 \times 1 \times 1$ мм ³	Вейвлет фильтры	1-го порядка, 2-го порядка, более высокого порядка	ITKSNAP для сегментации, Pyradiomics для извлечения ТП	AUC 0,885 в предсказании POLE-мутации

Table 1. List of key studies on MRI radiomics in endometrial cancer

First author, year	Number of patients (training/validation group)	MRI sequences	MRI scanners	Image preprocessing	Filters	Textural features	Software	Results
Prediction of histological type and grade								
Tao Zheng, 2021	250/108	T2 FS, ADC, 3D-ISO VIBE: arterial, venous, delayed phases	1 scanner, the same scanning parameters	-	-	1st order, shape characteristics, 2nd order	ITK-SNAP for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,925 in the diagnosis of high- and low-differentiated endometrial cancer
XiaoJun Chen, 2022	158/78, 109	ADC, DWI, T2	3 scanners from different vendors, different scanning parameters	Isotropic voxel $3 \times 3 \times 3$ mm; normalizing the gray level; fixed bin width 3	Wavelet filters, Laplace filter	1st order, 2nd order, higher order	ITK-SNAP for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,989 in the differential diagnosis of endometrial cancer and benign lesions
Qiu Bi, 2022	371	ADC, DWI, T2	3 scanners from different vendors, different scanning parameters	-	Laplace filter	1st order, 2nd order, higher order	3D Slicer 4.11.0 for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,854 in the differential diagnosis of endometrial cancer and benign lesions

First author, year	Number of patients (training/validation group)	MRI sequences	MRI scanners	Image preprocessing	Filters	Textural features	Software	Results
Prediction of lymphovascular invasion								
M. Bereby-Kahane, 2022	73	T2, ADC	1 scanner, the same scanning parameters	-	Laplace filter	1st order, higher order	TexRAD	AUC 0,59 in the definition of lymphovascular invasion
Xue-Fei Liu, 2022	226 – study group 113 – control group	ADC, DWI, T2, T1-DCE	5 scanners from different vendors, different scanning parameters	Isotropic voxel $3 \times 3 \times 3$ mm; normalizing the gray level	-	1st order, 2nd order	MITK Workbench for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,89 in the definition of lymphovascular invasion
Yan Luo, 2020	101 – study group 43 – control group	T2, DWI, T1-DCE	1 scanner, the same scanning parameters	-	-	1st order, 2nd order	3D Slicer for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,82 in the definition of lymphovascular invasion
Prognosis of deep myometrial invasion								
Han., 2020	163	T2, DWI	3 scanners from different vendors, different scanning parameters	Isotropic voxel $2 \times 2 \times 2$ mm	Wavelet filters, Laplace filter	1st order, 2nd order, higher order	Deepwise for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,76, 0,80 and 0,85 in predicting deep myometrial invasion
Be Cong Yan., 2021	104/105	T2, DWI, ADC, T1-DCE	1 scanner, the same scanning parameters	Fixed bin width 1	-	1st order, 2nd order	MITK Workbench for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,96 in predicting deep myometrial invasion, AUC 0,98 AUC 0,98 for radiologists using the diagnostic model
Prognosis of lymph nodes metastases								
Xiaojuan Xu, 2019	140/60	Axial T2 FS, sagittal T2, 3D-Iso-LAVA-de-layed phase	2 scanners from the same vendors, different scanning parameters	-	Wavelet filters	1st order, 2nd order, higher order	ITK-SNAP for segmentation, Python	AUC, 0,892 in the prediction of lymph node metastases
Bi Cong Yan, 2020	351/271	T2, T2 FS, DWI, ADC, T1-DCE	5 scanners from different vendors, different scanning parameters	Isotropic voxel $3 \times 3 \times 3$ mm; normalizing the gray level; fixed bin width 1	-	1st order, 2nd order	ITK-SNAP for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,935 in the prediction of pelvic lymph node metastases
Prediction of the risk group								
Veronica Celli, 2020	49/15	T2, ADC,	3 scanners from different vendors, the same scanning parameters	-	-	1st order, 2nd order	ITK-SNAP for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,67 in the definition of lymphovascular invasion, AUC 0,74 in low-risk group prediction
Jingya Chen, 2021	102	T2	1 scanner, the same scanning parameters	-	-	1st order, 2nd order	ITK-SNAP for segmentation, AI Kit-A.K, GE Healthcare for textural features extraction	AUC 0,946 in low-risk group prediction
Prediction of molecular subtypes								
Maura Miccò, 2022	96	T2	1 scanner, the same scanning parameters	The average spatial resolution is $0,548 \times 0,548 \text{ mm}^2$	Wavelet filters, Laplace filter	1st order, 2nd order, higher order	ITKSNAP for segmentation, MODDICOM for textural features extraction	AUC 0,85 in predicting deep myometrial invasion, AUC 0,92 in the definition of lymphovascular invasion, AUC 0,84 in low-risk group prediction
Zijing Lin, 2023	87/51	T2 FS, DWI, T1-DCE	8 scanners from different vendors, different scanning parameters	Isotropic voxel $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$	Wavelet filters	1st order, 2nd order, higher order	ITKSNAP for segmentation, Pyradiomics for textural features extraction	AUC 0,885 in POLE mutation prediction

выбирали для сегментации опухоли эндометрия и извлечения текстурных признаков T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), карты ИКД и T1-взвешенные изображения с динамическим контрастным усилением (T1-ВИ с ДКУ) [9–22].

Важно отметить, что ТА выполняется с использованием специализированного программного обеспечения. Согласно нашим наблюдениям, при проведении ТА МР-изображений РЭ для извлечения текстурных признаков авторами чаще всего использовались платформы TexRAD, Python, PyRadiomics [9–19, 22].

Текстурный анализ МР-изображений в определении гистологического типа опухоли

В актуальном пересмотре классификации FIGO 2023 г. выделяют неагрессивные типы РЭ (эндометриоидные аденокарциномы эндометрия low grade) и агрессивные типы (эндометриоидная аденокарцинома high grade (G3), а также серозные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные, мезонефроподобные, желудочно-кишечные карциномы муцинозного типа и карциносаркомы), которые имеют принципиально разные прогноз и тактику лечения [3]. Несмотря на важность точного определения гистологического типа и степени дифференцировки опухоли, результаты дооперационной биопсии могут быть вариабельны, поэтому были предприняты попытки изучения роли радиомики в определении гистологического типа опухоли [6].

Так, в ходе исследования Tao Zheng с соавт. (2021) были отобраны три радиомических параметра, полученные из карт ИКД и постконтрастных T1-ВИ, полученных в венозную фазу контрастирования, которые имеют высокую корреляцию со степенью злокачественности РЭ [9]. Согласно результатам данного исследования, наиболее высокую точность в предсказании степени дифференцировки опухоли показала комбинированная диагностическая модель на основе радиомических данных (LD_LGLE_Venous, Max2DDiam_ADC, LGLZE_ADC) и клинических факторов (индекс массы тела и уровень СА-125), AUC 0,925 (95 % доверительный интервал (ДИ), 0,898–0,951). Существенным ограничением исследования является то, что МР-изображения как для обучающей, так и для валидационной выборки были получены на одном и том же томографе.

Применение радиомики открывает новые возможности в дифференциальной диагностике РЭ от других гиперпластических процессов эндометрия. Xiaojun Chen с соавт. (2022) предложили

диагностическую модель для дифференцировки РЭ от таких доброкачественных образований как полипы эндометрия и субмукозные миомы, AUC 0,989 (95 % ДИ, 0,968–0,997) [20]. В ходе исследования в группе 158 пациенток, из карт ИКД, ДВИ, T2-ВИ, были извлечены 3 142 текстурных показателя, из которых с помощью критерия хи-квадрат и LASSO-регрессии были отобраны пять наиболее информативных текстурных признаков: четыре признака из карт ИКД (ADC-10P, ADC-Median, ADC-WaveletLLL-10P, ADC-Sphericity), один признак из ДВИ изображений (DWI-LoG1.5 mm-Mean). Последовательности с контрастным усилением не использовались.

В работе Qiu Bi с соавт. (2022) была получена прогностическая модель, способная с высокой точностью дифференцировать РЭ IA стадии от доброкачественных образований, AUC 0,854 [11]. В отличие от предыдущего исследования, помимо ИКД, ДВИ, T2-ВИ для получения радиомических параметров использовались также поздние фазы постконтрастных T1-ВИ, полученных при ДКУ. Всего было отобрано 18 текстурных признаков, наиболее значимыми из которых оказались: CE_flatness, T2_GLSZM_zone_perc, DWI_LOG_RMS ($\sigma = 6$ мм), ADC_LOG_median ($\sigma = 2$ мм).

Текстурный анализ МР-изображений при определении лимфоваскулярной инвазии

Современные исследования показывают, что наличие лимфоваскулярной инвазии ассоциировано с высоким риском рецидива и низкой выживаемостью пациентов с начальными стадиями РЭ, а также является фактором риска метастатического поражения тазовых ЛУ [25, 26]. Следовательно, необходимо проведение оптимального отбора пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, для которых показаны более радикальные хирургические вмешательства (включающие лимфодиссекцию), и одновременно предотвращение избыточного лечения пациентов с низким риском. С учетом того, что окончательное суждение о наличии лимфоваскулярной инвазии возможно лишь при гистологическом исследовании удаленного препарата, изучение возможностей ТА в решении данного вопроса особенно актуально.

В исследовательских работах Bereby-Kahane с соавт. (2022) и V. Celli с соавт. (2020) были получены диагностические модели с ограниченной диагностической эффективностью в определении лимфоваскулярной инвазии (AUC — 0,59 и AUC — 0,67 соответственно) [12, 19]. Умеренная эффективность данных моделей может быть связана с тем, что в обоих исследованиях для построения диагностической модели использо-

вались текстурные показатели, полученные на основе только T2-ВИ и карт ИКД.

Однако представлен ряд публикаций, в которых были разработаны радиомические модели, обладающие более высокой точностью прогнозирования лимфоваскулярной инвазии. Так, в ретроспективном мультицентровом исследовании Xue-Fei Liu с соавт. (2022) была разработана диагностическая модель, способная с высокой точностью определять лимфоваскулярную инвазию, AUC 0,89 (95 % ДИ 0,83–0,95) на основе 15 радиомических характеристик, которые извлекались по данным T1-ВИ с ДКУ, T2-ВИ, карт ИКД, а также клинических факторов, включающих возраст и уровень СА-125 [23]. В похожей работе Luo с соавт. (2020) была получена радиомическая модель, которая продемонстрировала высокую чувствительность 82,6 % и специфичность 72,9 % в прогнозировании лимфоваскулярной инвазии. Для её разработки использовались текстурные показатели формы, а также показатели второго порядка, основанные на HGLE и GLCM, а также данные о возрасте пациентов и степени дифференцировки опухоли [14]. Текстурные признаки извлекались из T2-ВИ, карт ИКД и постконтрастных T1-ВИ.

Текстурный анализ МР-изображений при прогнозе глубокой инвазии миометрия

Глубокая инвазия опухоли в миометрий ассоциирована с метастазами в тазовые и парааортальные ЛУ и является фактором риска рецидива заболевания [27]. По данным различных исследований, МРТ обладает высокой диагностической точностью в оценке глубины инвазии миометрия [28, 29]. Однако такие факторы, как наличие аденомиоза, деформация полости матки миоматозными узлами, низкая тканевая дифференцировка между опухолью и миометрием, расположение опухоли в области трубных углов могут привести к некорректной оценке глубины инфильтрации опухоли в миометрий [30]. В связи с этим актуальной задачей становится разработка инструмента, способного помогать рентгенологу в принятии решения относительно оценки глубины инвазии РЭ в миометрий.

Этой проблеме посвящено исследование Nap с соавт. (2020) [15]. Особенностью данной работы являлась сегментация не образования эндометрия, а всей матки, для извлечения текстурных параметров. В результате были построены диагностические модели на основе сагиттальных T2-ВИ, аксиальных ДВИ и их сочетания для прогнозирования инвазии миометрия (AUC — 0,76, 0,80 и 0,85 соответственно). Для построения моделей самыми значимыми оказались куртозис и текстурные признаки первого порядка. Авторы подчеркивают, что согласованность результатов сегментации тела матки, по

сравнению с сегментацией опухоли среди рентгенологов выше, в связи с тем, что матка имеет более четкие анатомические ориентиры. Кроме того, сегментация тела матки позволяет включать для анализа ткани, окружающие опухоль, что может дать дополнительную информацию.

В исследовании Cong Yan с соавт. (2021) была разработана диагностическая модель для оценки глубины инвазии миометрия у молодых пациенток (младше 45 лет) с ранними стадиями РЭ (I–II стадии), использование которой может помочь в отборе пациентов на хирургическое лечение с сохранением яичников [16]. Диагностическая модель, построенная на основе анализа МР-изображений 104 пациенток, включала 13 текстурных характеристик. Наибольший вклад в модель обеспечивали следующие параметры: CE_shape_flatness, T2_GLSZM_zone_percentage, DWI_sigma6_root_mean_squared, ADC_sigma2_median. Дополнительно в модель были включены уровень онкомаркера СА-125 и размеры новообразования. Эффективность разработанной модели в определении глубокой инвазии (AUC — 0,96) превысила диагностическую точность двух врачей-рентгенологов (AUC — 0,80, и 0,86), а ее применение и в качестве вспомогательного инструмента позволило повысить точность экспертной оценки рентгенологов до значений AUC 0,98.

Текстурный анализ МР-изображений в прогнозе метастатического поражения лимфатических узлов

Метастатическое поражение ЛУ признано значимым прогностическим фактором при РЭ [31] и оказывает влияние на тактику адъювантного лечения [5]. Инструментальные методы диагностики обладают низкой точностью в оценке лимфатических узлов [32]. Лимфодиссекция, которая позволяет подтвердить или исключить метастатическое поражение ЛУ, ассоциирована с риском возникновения лимфедемы нижних конечностей, лимфоцеле таза, а также с общими послеоперационными осложнениями [33]. При этом, по данным крупного метаанализа, лимфаденэктомия не приводит к повышению выживаемости пациентов, у которых ЛУ оказались не измененными [33]. В настоящее время методика биопсии сторожевых ЛУ позволяет снизить количество лимфаденэктомий [34]. Однако точная предоперационная неинвазивная оценка ЛУ могла бы предоставить ценную информацию для планирования объема хирургического вмешательства.

Возможности радиомики как способа повышения диагностической точности в определении метастатически измененных ЛУ, по данным МРТ

органов таза, были показаны в работе Xiaojuan Xu с соавт. [17]. Выполнив ТА T2-ВИ с и без жироподавления, постконтрастных 3D-Iso-LAVA в отсроченную фазу, авторами были получены четыре диагностических модели. Наилучший результат в прогнозировании метастазов в ЛУ продемонстрировала диагностическая модель на основе клинических данных (CA-125, размер ЛУ) в сочетании с текстурными показателями (correlation, HGLE), с площадью под кривой AUC — 0,892.

В ходе крупного многоцентрового исследования Bi Cong Yan с соавт. (2020), включающего анализ МР-изображений 662 пациенток, была получена диагностическая модель, способная с более высокой точностью прогнозировать метастазы в тазовые ЛУ (AUC 0,935), при сравнении с врачами-рентгенологами (AUC 0,623 и 0,643) [18]. При этом значения AUC двух врачей-рентгенологов при использовании радиомической модели в качестве вспомогательного инструмента повысились до 0,814 и 0,842, что указывает на ее высокую клиническую ценность. Важно отметить, что в ходе исследования использовались данные, полученные с помощью томографов различных производителей. Для стандартизации изображений авторы применяли ряд преобразований, включая приведение изображения к изотропному вокселю ($3 \times 3 \times 3$ мм) и нормализацию уровня серого. Диагностическая модель была разработана на основе 37 текстурных признаков, полученных из T2-ВИ с и без жироподавления, ДВИ, карт ИКД, постконтрастных T1-ВИ.

Текстурный анализ МР-изображений при определении группы риска РЭ

В научных публикациях приводятся примеры успешного применения радиомики для предсказания группы риска пациентов. Так, Veronica Celli с соавт. (2020) разработали диагностическую модель, предсказывающую группу пациентов низкого риска (AUC 0,74) с использованием 12 радиомических признаков, полученных из T2-ВИ и карт ИКД [19].

В работе Jingya Chen с соавт. (2021) внимание исследователей было сосредоточено на РЭ I стадии [20]. Это объясняется тем, что именно для данной категории пациенток определение группы риска напрямую влияет на объем хирургического лечения. В данном исследовании продемонстрировано преимущество радиомической модели над комбинированной моделью на основе клинических данных и характеристик стандартного МР-исследования (AUC 0,946 против AUC 0,756). Наибольшую диагностическую точность в предсказании группы низкого риска

показала комбинированная модель на основе клинических характеристик и девять радиомических признаков, полученных на основе T2-ВИ (AUC 0,955 — в группе обучения, и 0,889 — в группе валидации). МР-изображения и в группе обучения, и в группе валидации были получены при сканировании на одном томографе, что является существенным ограничением данного исследования.

Радиогеномика при раке эндометрия

С учетом молекулярно-генетической классификации РЭ, выделяют две принципиально разные прогностические группы: группа с исключительно благоприятным прогнозом — POLEmut и группа с неблагоприятным прогнозом — p53abn [35]. Хотя определение молекулярного типа опухоли возможно при исследовании биопсийного материала, интерпретация результатов его анализа может быть затруднена из-за недостаточного количества или нерепрезентативности полученной ткани. Кроме того, широкому внедрению молекулярного тестирования в клиническую практику препятствуют высокая стоимость диагностических тестов и их ограниченная доступность в большинстве медицинских учреждений. В этих условиях особый интерес представляют радиомические модели, которые могут стать ценным инструментом для неинвазивной предварительной оценки молекулярного типа опухоли, особенно в условиях ограниченных возможностей для проведения полноценного молекулярно-генетического тестирования.

В исследовании Maura Miccò с соавт. (2022) была получена диагностическая модель, с высокой точностью способная предсказывать группу низкого риска (AUC 0,84 в обучающей подгруппе и AUC 0,76 в подгруппе валидации) [21]. В данном исследовании дополнительно ретроспективно был определен молекулярно-генетический подтип опухоли эндометрия, что позволило распределять пациентов на группы риска с учетом молекулярной классификации. Для получения радиомических характеристик использовались только T2-ВИ. Кроме того, в ходе этого же исследования были разработаны диагностические модели, с высокой эффективностью предсказывающие глубокую инвазию миометрия (AUC 0,92) и лимфоваскулярную инвазию (AUC 0,84).

Согласно молекулярной классификации, РЭ I–II стадии с мутацией POLE имеет благоприятный прогноз даже при наличии агрессивного гистологического типа и признаков лимфоваскулярной инвазии [3]. В исследовании Zijng Lin с соавт. (2023) была разработана прогностическая модель для предсказания статуса POLE мута-

ции (AUC 0,885) [35]. Большинство текстурных признаков было получено при применении вейвлет-фильтрации. Важно отметить, что в данной работе все МР-исследования были выполнены на томографах различных производителей с отличающимися параметрами сканирования, что может влиять на надежность и воспроизводимость результатов. Также к ограничениям данного исследования относится малая выборка пациентов, состоящая из 138 человек.

Обсуждение

Исследования, включенные в данный обзор, демонстрируют перспективность использования радиомики как инструмента, способного повышать эффективность предоперационной оценки РЭ. Среди достоинств радиомики следует отметить неинвазивность метода, наряду с возможностью получения дополнительной диагностической информации на основе данных предоперационной МРТ, которая, как правило, входит в алгоритм обследования всех больных РЭ. Важным преимуществом ТА является комплексная оценка опухолевой гетерогенности, что обеспечивает анализ всей массы новообразования, а не отдельных биопсийных фрагментов.

Однако отсутствие стандартизации подходов к проведению ТА затрудняет его внедрение в повседневную практику. Выполненный анализ источников литературы позволил установить существенные различия как в протоколах МР-исследований, используемых для ТА, так и в подходах к постпроцессинговой обработке изображений и в методах статистического анализа. Чаще всего авторы извлекали радиомические признаки из T2-ВИ, ДВИ и карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), в ряде случаев использовали постконтрастные T1-ВИ, полученные в различные фазы ДКУ. Выбор этих последовательностей может быть обусловлен их способностью наиболее точно отображать визуальную гетерогенность опухоли и её границы.

В проанализированных исследованиях отмечается значительный разброс в количестве используемых текстурных признаков — от нескольких ключевых параметров до десятков переменных, отобранных для построения диагностических моделей. Выделение конкретных радиомических параметров для предсказания основных факторов прогноза РЭ на сегодняшний день не представляется возможным, что обусловлено существенной вариабельностью значимых текстурных признаков в разных исследованиях. Среди текстурных показателей в большинстве исследований по радиомике у больных РЭ используются показатели формы и первого порядка, основанные на гистограмме

распределения интенсивностей пикселей, а также показатели второго порядка, рассчитываемые с помощью матриц GLCM, GLRLM, NGTDM, GLSZM [9–16, 17–20]. В то же время в некоторых работах при построении прогностических моделей для дифференциальной диагностики РЭ и доброкачественных образований, предсказания глубокой инвазии миометрия, метастазов в ЛУ, лимфоваскулярной инвазии, дополнительно учитывались и признаки высшего порядка, полученные после применения преобразования Лапласа и вейвлет-фильтрации. [10–12, 15, 17, 21, 22]. Наибольшую диагностическую точность в предсказании лимфоваскулярной инвазии и глубокой инвазии миометрия продемонстрировали диагностические модели, разработанные на основе комбинации текстурных показателей и клинических факторов [13, 14, 16].

Одним из серьёзных препятствий для воспроизводимости результатов ТА являются различия в параметрах МР-изображений, полученных на томографах различных производителей и различной индукции магнитного поля [36]. Для стандартизации изображений некоторые авторы применяли различные методы их предварительной обработки. Чаще всего авторы использовали приведение изображения к изотропному вокселу и нормализацию уровня серого [10, 13, 18, 21, 22].

Кроме того, важной проблемой является сегментация изображений, являющаяся важнейшим этапом ТА, поскольку определяет область анализа изображения, из которой будут вычисляться текстурные показатели. Во всех рассмотренных исследованиях применялись методы ручной или полуавтоматической сегментации [9–22]. Несмотря на свою распространенность, эти подходы имеют существенные ограничения, поскольку требуют значительных временных затрат, отличаются высокой трудоемкостью и не позволяют полностью исключить субъективный фактор при анализе изображений [36]. В недавнее время были разработаны методы автоматической сегментации РЭ, которые лишены недостатков ручного метода [37, 38]. Однако на сегодняшний день автоматическая сегментация МР-изображений пока еще редко используется в ТА РЭ из-за технических сложностей и ограниченной доступности. Так, согласно систематическому обзору, посвященному оценке качества радиомических исследований при РЭ, только в 5,9 % исследований использовался полностью автоматический метод сегментации [39].

Во всех представленных исследованиях диагностическая модель разрабатывалась на обучающей подгруппе пациентов, а затем воспроизводимость результатов проверялась на подгруппе валидации. Однако большинство исследований

из данного обзора является одноцентровыми, таким образом, валидация моделей проводилась на пациентах из того же центра [10, 13, 14, 16–19, 22]. При этом в исследовании David A. Bluemke с соавт. (2019) подчеркивается необходимость использования данных группы пациентов из другого учреждения для окончательной оценки эффективности разработанной модели [40]. Это связано с тем, что модели склонны к переобучению, что означает, что они хорошо работают только для изображений, на которых они были обучены.

Для решения вышеперечисленных проблем международная организация IBSI (Инициатива по стандартизации биомаркеров изображений) представила рекомендации для ученых по проведению ТА изображений для получения воспроизводимых показателей. Для оценки качества радиомических моделей были разработаны шкалы RQS и METRICS [41, 42]. Соблюдение разработанных рекомендаций и строгих критериев качества может обеспечить повышение точности и воспроизводимости радиомических результатов, что в конечном итоге приведет к улучшению предоперационной оценки РЭ.

Заключение

Таким образом, несмотря на ограниченное число работ, посвященных использованию радиомики в диагностике РЭ, уже сейчас становится понятно, что это перспективный многообещающий метод. Радиомические модели, основанные на анализе МР-изображений, демонстрируют перспективные результаты в определении ключевых факторов прогноза РЭ, таких как гистологический тип, глубина инвазии в миометрий, лимфоваскулярная инвазия, метастатическое поражение ЛУ и молекулярно-генетический подтип. Однако на сегодняшний день выделить набор конкретных радиомических параметров с наибольшей прогностической ценностью в диагностике РЭ не представляется возможным, что обусловлено значительной вариабельностью анализируемых текстурных признаков. В связи с этим радиомический анализ остается областью активных научных исследований, а для его внедрения в клиническую практику требуется разработка стандартизированных алгоритмов его проведения и валидация полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Киева И.Н. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы;

Рубцова Н.А. — концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Новикова Е.Г. — подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Алимов В.А. — утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

Kieva I.N.: Concept and design of the study, literature review, writing – original draft, writing – review and editing, preparation of the version to be published.

Rubtsova N.A.: Concept and design of the study, article review and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, final approval of the manuscript;

Novikova E.G.: Article review and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, final approval of the manuscript;

Alimov V.A.: Final approval of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., et al. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024: 276 (In Rus)].
- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74: 229-63.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162: 383-94.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>.
- Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2021; 31: 12-39.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли.* 2021; 11: 218-32.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14>. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka tela matki i sarkom matki. *Zlokachestvennye Opukholi = Malignant Tumors.* 2021; 11: 218-32.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14> (In Rus)].
- Phelippeau J., Canlorbe G., Bendifallah S., et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a

- French study. *Surg Oncol.* 2016; 25: 370-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.08.004>.
7. McCluggage W.G. Pathologic staging of endometrial carcinomas: Selected areas of difficulty. *Adv Anat Pathol.* 2018; 25: 71-84.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000182>.
 8. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp.* 2018; 2: 36.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0068-z>.
 9. Zheng T., Yang L., Du J., et al. Combination analysis of a radiomics-based predictive model with clinical indicators for the preoperative assessment of histological grade in endometrial carcinoma. *Front Oncol.* 2021; 11: 582495.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.582495>.
 10. Chen X., Wang X., Gan M., et al. MRI-based radiomics model for distinguishing endometrial carcinoma from benign mimics: A multicenter study. *Eur J Radiol.* 2022; 146: 110072.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110072>.
 11. Bi Q., Wang Y., Deng Y., et al. Different multiparametric MRI-based radiomics models for differentiating stage IA endometrial cancer from benign endometrial lesions: A multicenter study. *Front Oncol.* 2022; 12: 939930.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.939930>.
 12. Bereby-Kahane M., Dautry R., Matzner-Lober E., et al. Prediction of tumor grade and lymphovascular space invasion in endometrial adenocarcinoma with MR imaging-based radiomic analysis. *Diagn Interv Imaging.* 2020; 101: 401-11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.01.003>.
 13. Liu X.F., Yan B.C., Li Y., et al. Radiomics feature as a preoperative predictive of lymphovascular invasion in early-stage endometrial cancer: A multicenter study. *Frontiers in oncology.* 2022; 12: 966529.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.966529>.
 14. Luo Y., Mei D., Gong J., et al. Multiparametric MRI-based radiomics nomogram for predicting lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2020; 52: 1257-62.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.27142>.
 15. Han Y., Xu H., Ming Y., et al. Predicting myometrial invasion in endometrial cancer based on whole-uterine magnetic resonance radiomics. *J Cancer Res Ther.* 2020; 16: 1648-55.-DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1393_20.
 16. Yan B.C., Ma X.L., Li Y., et al. MRI-based radiomics nomogram for selecting ovarian preservation treatment in patients with early-stage endometrial cancer. *Front Oncol.* 2021; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.730281>.
 17. Xu X., Li H., Wang S., et al. Multiplanar MRI-based predictive model for preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Front Oncol.* 2019; 9.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01007>.
 18. Yan B.C., Li Y., Ma F.H., et al. Radiologists with MRI-based radiomics aids to predict the pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer: a multicenter study. *Eur Radiol.* 2021; 31: 411-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07099-8>.
 19. Celli V., Guerreri M., Pernazza A., et al. MRI- and histologic-molecular-based radio-genomics nomogram for preoperative assessment of risk classes in endometrial cancer. *Cancers.* 2022; 14: 5881.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14235881>.
 20. Chen J., Gu H., Fan W., et al. MRI-based radiomic model for preoperative risk stratification in stage I endometrial cancer. *J Cancer.* 2021; 12: 726-34.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.50872>.
 21. Miccò M., Gui B., Russo L., et al. Preoperative tumor texture analysis on MRI for high-risk disease prediction in endometrial cancer: A hypothesis-generating study. *J Pers Med.* 2022; 12: 1854.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12111854>.
 22. Lin Z., Gu W., Guo Q., et al. Multisequence MRI-based radiomics model for predicting POLE mutation status in patients with endometrial cancer. *Br J Radiol.* 2023; 96: 20221063.-DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20221063>.
 23. Liu Z., Duan T., Zhang Y., et al. Radiogenomics: a key component of precision cancer medicine. *Br J Cancer.* 2023; 129: 741-53.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02317-8>.
 24. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G., et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2020; 61: 488-95.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>.
 25. Gumtornit P., Poomtavorn Y., Tanprasertkul C. Predicting factors for pelvic lymph node metastasis in patients with apparently early-stage endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2022; 23: 617-22.-DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.2.617>.
 26. Guntupalli S.R., Zigelboim I., Kizer N.T., et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 31-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.017>.
 27. Raffone A., Travaglini A., Raimondo D., et al. Prognostic value of myometrial invasion and TCGA groups of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021; 162: 401-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.029>.
 28. Luomaranta A., Leminen A., Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2015; 25: 837-42.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000194>.
 29. Raffone A., Travaglini A., Raimondo D., et al. Prognostic value of myometrial invasion and TCGA groups of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021; 162: 401-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.029>.
 30. Nougaret S., Horta M., Sala E., et al. Endometrial cancer MRI staging: Updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019; 29: 792-805.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>.
 31. Brown A.P., Gaffney D.K., Dodson M.K., et al. Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2013; 23: 861-8.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182915c3e>.
 32. Pinelli C., Artuso V., Bogani G., et al. Lymph node evaluation in endometrial cancer: how did it change over the last two decades? *Transl Cancer Res.* 2020; 9: 7778-84.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2165>.
 33. Frost J.A., Webster K.E., Bryant A., et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015: CD007585.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007585.pub3>.
 34. Sullivan S.A., Rossi E.C. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care? *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(10): 62.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0503-z>.
 35. Arciuolo D., Travaglini A., Raffone A., et al. TCGA Molecular prognostic groups of endometrial carcinoma: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 11684.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911684>.

36. Teng X., Wang Y., Nicol A.J., et al. Enhancing the clinical utility of radiomics: Addressing the challenges of repeatability and reproducibility in CT and MRI. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14(16): 1835.-DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161835>.
 37. Kurata Y., Nishio M., Kido A., et al. Automatic segmentation of the uterus on MRI using a convolutional neural network. *Comput Biol Med*. 2019; 114: 103438.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103438>.
 38. Hodneland E., Dybvik J.A., Wagner-Larsen K.S., et al. Automated segmentation of endometrial cancer on MR images using deep learning. *Sci Rep*. 2021; 11: 179.-DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80068-9>.
 39. Russo L., Bottazzi S., Kocak B., et al. Evaluating the quality of radiomics-based studies for endometrial cancer using RQS and METRICS tools. *Eur Radiol*. 2025; 35: 202-14.-DOI <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10947-6>.
 40. Bluemke D.A., Moy L., Bredella M.A., et al. Assessing radiology research on artificial intelligence: A brief guide for authors, reviewers, and readers-from the radiology editorial board. *Radiology*. 2020; 294: 487-9.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192515>.
 41. Kocak B., Akinci D'Antonoli T., Mercaldo N., et al. METHodological RadiomICs Score (METRICS): a quality scoring tool for radiomics research endorsed by EuSoMIL. *Insights Imaging*. 2024; 15: 8.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01572-w>.
 42. Lambin P., Leijenaar R.T.H., Deist T.M., et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(12): 749-762.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.
- Поступила в редакцию / Received / 28.08.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.09.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ирина Николаевна Киева / Irina N. Kieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4060-5966>, eEibrary SPIN-code: 2279-9141.

Наталья Алефтиновна Рубцова / Natalia A. Rubtsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>, eEibrary SPIN-code: 9712-9091.

Елена Григорьевна Новикова / Elena G. Novikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5698>, eEibrary SPIN-code: 2143-9975.

Владимир Александрович Алимов / Vladimir A. Alimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>, eEibrary SPIN-code: 6262-0720.





© В.Ю. Чернина^{1,2}, А.А. Мелдо^{1,3}, В.А. Гомболевский^{2,4,5}, М.Ю. Вальков^{1,6}

Роль компьютерной томографии в прогнозировании сердечно-сосудистой смертности у больных раком легкого: систематическое обзорное исследование литературы по методологии *scoping review**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

²ООО «АЙРА Лабс», Инновационный центр Сколково, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина), г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Институт искусственного интеллекта (AIRI), Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

©Valeria Yu. Chernina^{1,2}, Anna A. Meldo^{1,3}, Victor A. Gombolevskiy^{2,4,5}, Mikhail Yu. Valkov^{1,6}

The Role of Computed Tomography in Predicting Cardiovascular Mortality in Lung Cancer Patients: A Systematic Literature Review Using the Scoping Review Methodology

¹Northern State Medical University (NSMU), Arkhangelsk, the Russian Federation

²IRA Labs, Moscow, Russia

³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI" (ETU "LETI"), St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Artificial Intelligence Research Institute (AIRI), Moscow, Russia

⁵Sechenov University, Moscow, the Russian Federation

⁶Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary (ACOD), Arkhangelsk, the Russian Federation

Данный обзор посвящен исследованию возможностей компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) как инструмента прогнозирования сердечно-сосудистой (СС) смертности у больных раком легкого (РЛ), что особенно актуально в связи с высоким уровнем кардиоваскулярной смертности в данной группе пациентов.

В последние десятилетия наблюдается снижение летальности от злокачественных новообразований, однако СС-смертность у больных РЛ остается значительно выше, чем в общей популяции. Стандартные шкалы оценки СС-риска не учитывают специфических факторов, связанных с онкологическим заболеванием и его лечением. Проведенный анализ литературы по методологии PRISMA охватил 68 публикаций из 869 первоначально отобранных источников, включая оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, опубликованные до апреля 2025 г. Исследования были распределены по трем тематическим группам: низкодозный КТ-скрининг и СС-риск, периоперационная оценка осложнений и применение алгоритмов машинного обучения для автоматизированной оценки риска. Ключевыми прогностическими КТ-маркерами выявлены коронарный кальций, кальцинация клапанов и аорты, объем и плотность эпикардального жира, а также признаки хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Интеграция данных КТ ОГК в клиническую практику представляет значительный потенциал для совершенствова-

This review examines the potential of chest computed tomography (CT) as a tool for predicting cardiovascular (CV) mortality in patients with lung cancer (LC), a topic of high relevance given the elevated rate of CV death in this patient population.

While cancer-related mortality has declined in recent decades, CV mortality among LC patients remains significantly higher than in the general population. Standard CV risk assessment tools do not account for the specific factors associated with cancer and its treatment. This scoping review, conducted in accordance with PRISMA-ScR guidelines, analyzed 68 publications from an initial pool of 869 sources, including original research, systematic reviews, and meta-analyses published up to April 2025. The literature was categorized into three themes: low-dose CT screening and CV risk, perioperative risk assessment, and the use of machine learning for automated risk stratification.

Key prognostic CT markers identified include coronary artery calcification, valvular and aortic calcification, epicardial fat volume and density, and signs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The integration of chest CT data into clinical practice holds significant potential for improving preventive strategies and reducing CV mortality in cancer patients. Furthermore, the application of machine learning algorithms to CT image analysis offers promising new opportunities for the personalized diagnostics and treatment of LC patients with high CV risk.

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-26-The-Role-of-Computed>

ния профилактики и снижения кардиоваскулярной смертности среди онкологических больных. Использование алгоритмов машинного обучения для анализа КТ-изображений открывает новые перспективы в персонализации диагностики и лечения больных РЛ, имеющих высокий СС-риск.

Ключевые слова: рак легкого; компьютерная томография; сердечно-сосудистая смертность; прогнозирование риска; кардиоонкология

Для цитирования: Чернина В.Ю., Мелдо А.А., Гомболевский В.А., Вальков М.Ю. Роль компьютерной томографии в прогнозировании сердечно-сосудистой смертности у больных раком легкого: систематическое обзорное исследование литературы по методологии *scoping review*. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 216-227.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2402

✉ Контакты: Чернина Валерия Юрьевна, chernina909@gmail.com

Введение

В последние десятилетия отмечено снижение показателей смертности населения от злокачественных образований благодаря улучшению качества профилактики, диагностики и лечения рака, что приводит к росту числа излеченных [1]. В российском популяционном исследовании в Архангельской области доля смертей онкологических пациентов от причин, не связанных с индексным раком, составила от 13 до 45 % от всех смертей при злокачественных новообразованиях, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации взрослого населения [2]. В связи с этим все более актуальным становится неонкологический прогноз — в частности, риск сердечно-сосудистых (СС) осложнений и смертности.

Несмотря на значительные успехи в снижении смертности от злокачественных образований, риск смерти от СС у больных раком легкого (РЛ) требует особого внимания. Авторы работы [3] отмечают, что у больных РЛ риск смерти от СС-заболеваний значительно выше, чем в общей популяции (отношение заболеваемости/смертности ~1,7). В когорте участников американской национальной программы скрининга National Lung Screening Trial (NLST) количество летальных исходов от СС причин (24,8 %) даже превысило таковое от самого РЛ (24,1 %) [4]. Одной из причин повышенной СС-смертности являются общие факторы риска: подавляющее большинство пациентов со злокачественным заболеванием легкого — это курильщики со стажем, для которых характерна высокая распространенность атеросклероза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако стандартные шкалы СС-риска, применяемые в общей популяции (например, SCORE2, Framingham), не учитывают влияния онкологического диагноза и специфического лечения (химио- и лучевой терапии, таргетных препаратов), способного усугублять повреждение СС-системы [5, 6]. Это

Keywords: lung cancer; computed tomography; cardiovascular mortality; mortality; risk prediction; cardio-oncology

For Citation: Valeria Yu. Chernina, Anna A. Meldo, Victor A. Gomboleviskiy, Mikhail Yu. Valkov. The Role of Computed Tomography in Predicting Cardiovascular Mortality in Lung Cancer Patients: A Systematic Literature Review Using the Scoping Review Methodology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 216-227.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2402

обосновывает необходимость разработки новых, адаптированных к онкологическим пациентам, подходов к прогнозированию СС-событий.

Сегодня компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) признана золотым стандартом не только в диагностике РЛ, но и заболеваний СС-системы. КТ играет ключевую роль на всех стадиях ведения больных РЛ: от скрининга и раннего выявления опухолей до стадии уточнения распространенности процесса, оценки эффективности терапии и дальнейшего наблюдения [7]. Несмотря на то, что протоколы КТ для визуализации сердца и для диагностики РЛ имеют различия, современные рутинные исследования легких позволяют обнаружить значимые предикторы СС-смертности.

В последние годы показано, что случайные кардиальные находки несут ценную прогностическую информацию. Согласно исследованию, проведенному в рамках проекта «Московский скрининг рака легкого», случайные находки встречаются в более 85 % случаев при проведении скрининга методом низкодозной КТ (НДКТ) у бессимптомных пациентов [8]. Наиболее часто случайные находки были выявлены в СС (75,4 %) и дыхательной (68,3 %) системах, при этом они были клинически значимыми. 58 % из них не были описаны врачами-рентгенологами по данным НДКТ. Таким образом, значительный пласт данных о состоянии СС-системы у пациентов, страдающих РЛ, нередко может оставаться вне поля зрения специалистов при оценке КТ, что указывает на существующие сложности в диагностическом процессе и подчеркивает актуальность поиска новых подходов к их интерпретации.

Высокая распространенность факторов СС-риска и повреждений у онкологических пациентов при недостаточной эффективности стандартных методов их оценки обуславливают интерес к интеграции данных КТ-диагностики РЛ в модели прогнозирования СС-смертности. Применение современных технологий обработ-

ки изображений, включая алгоритмы машинного обучения, позволяет количественно оценивать ряд ключевых КТ-биомаркеров СС-риска: объем и плотность эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), кальций в коронарных и грудных артериях, размеры и функция камер сердца, состояние легочной артерии и др. [9] Анализ этих показателей может существенно дополнить клиническую стратификацию риска и способствовать своевременному началу профилактических кардиологических мероприятий. Целью данного обзора является систематизация и обобщение актуальных научных данных о роли КТ ОГК в прогнозировании СС-смертности у больных РЛ.

Методы

Критерии соответствия. Дизайн обзорного исследования разработан с учетом рекомендаций Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) [10]. Определены критерии включения источников, направленные на максимально широкий охват релевантной литературы при обеспечении фокусировки на теме обзора. Популяция: взрослые пациенты (≥ 18 лет) с диагнозом РЛ (злокачественные новообразования бронхов и легкого, код C34 по МКБ-10) на любом этапе заболевания (от скрининга/диагностики до лечения и выживания).

Экспозиция: проведение КТ ОГК, включающей: 1) низкодозную КТ для скрининга, 2) диагностическую КТ и 3) плановую КТ, каждая из которых может выполняться с внутривенным контрастированием или без него. На полученных изображениях оцениваются кардиоваскулярные биомаркеры, имеющие доказанное клиническое значение для стратификации риска СС-заболеваний, а именно: степень кальцификации сосудов, объем ЭЖТ, размеры и морфология сердца и крупных сосудов, а также наличие атероматозных бляшек и состояние стенок артерий.

Исходы исследования включают первичные и вторичные показатели СС-прогноза. Первичный исход — СС-смертность, который оценивается как в периоперационный период, так и на протяжении всего времени наблюдения. К вторичным исходам относятся нефатальные СС-события, такие как инфаркт миокарда, инсульт, развитие сердечной недостаточности и кардиотоксические осложнения терапии.

Включались публикации следующих категорий: оригинальные исследования (наблюдательные и интервенционные клинические исследования, содержащие новые оригинальные данные по указанной популяции и в соответствующем контексте); синтетические обзоры (метаанализы, систематические обзоры, выполнявшие вторич-

ный анализ данных); рекомендации и консенсусные документы (клинические руководства, экспертные рекомендации, консенсусные заявления); тематические редакционные статьи и комментарии, опубликованные в рецензируемых журналах, при условии наличия в них новых данных или оригинальных аналитических выводов (каждый источник проверялся на соответствие этому критерию).

Исключались следующие материалы: единичные описания случаев (*case reports*), материалы конференций (тезисы, постеры), публикации в непроверяемых источниках (неопубликованные рукописи, неопубликованные манускрипты, препринты без рецензирования), а также письма в редакцию, если в них отсутствовали новые оригинальные данные.

Источники информации. Основной поиск литературы проведен в международной базе данных PubMed для англоязычных публикаций, а также в Российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU — для поиска релевантных работ на русском языке. Дополнительно изучались списки литературы ключевых выявленных публикаций (так называемый *snowball search*), и выполнен целевой поиск в системе Google Scholar для учета труднодоступных или неиндексируемых в основных базах источников.

Поиск охватывал публикации до апреля 2025 г. Географических ограничений не накладывалось; язык — русский или английский.

Поиск. В PubMed использовалась комбинация текстовых слов и терминов Medical Subject Headings (MeSH), нацеленная на пересечение понятий СС-риска/смертности, РЛ и КТ. Поисковый запрос включал группы терминов, объединенные с помощью булевых операторов AND/OR, следующего вида: (“cardiovascular mortality”[Title/Abstract] OR “cardiovascular risk”[Title/Abstract] OR “cardiac death”[Title/Abstract] OR “cardiovascular complications”[Title/Abstract] OR “MACE”[Title/Abstract]) AND (“lung cancer”[Title/Abstract] OR “lung neoplasm”[Title/Abstract] OR “C34”[Title/Abstract] OR “non-small cell lung cancer”[Title/Abstract] OR “NSCLC”[Title/Abstract]) AND (“computed tomography”[Title/Abstract] OR “CT”[Title/Abstract] OR “chest CT”[Title/Abstract] OR “low-dose CT”[Title/Abstract]).

Аналогичные ключевые слова на русском языке использовались для поиска в eLIBRARY.RU. Поисковый запрос выглядел следующим образом: (рак легкого OR немелкоклеточный рак OR злокачественная опухоль легкого) AND (компьютерная томография OR КТ OR низкодозная КТ) AND (сердечно-сосудистая смертность OR кардиоваскулярная смертность OR сердечно-сосудистый риск OR кардиоваскулярный риск OR

ишемическая болезнь сердца OR атеросклероз OR кальцификация артерий OR кардиотоксичность OR кардиальные осложнения OR дилатация аорты OR расширение легочного ствола OR эпикардиальный жир).

В Google Scholar вводились упрощенные комбинации на английском языке. Все найденные ссылки экспортировались в менеджер библиографии для последующей экспертизы и удаления дубликатов.

Извлечение данных. Для стандартизованного извлечения информации из включенных источников была заранее разработана электронная форма (таблица), которая апробировалась на нескольких первых статьях и уточнялась по мере необходимости. Каждая публикация анализировалась двумя независимыми участниками обзора; выделенные ими данные сверялись, и любые несоответствия обсуждались коллегиально до достижения консенсуса. Из каждого источника извлекались следующие переменные: авторы, год и страна проведения исследования, язык публикации, тип (дизайн) исследования, размер выборки, ключевые критерии включения (например, скрининговая популяция, послеоперационные пациенты и т.д.), цель исследования, оцениваемые КТ-параметры (конкретные биомаркеры и методы: кальциноз сосудов, объем жира, алгоритм искусственного интеллекта и пр.), основные результаты в контексте СС-исходов (например, связь определенного показателя с наступлением СС-событий, значение относительного риска/коэффициента регрессии и т.д.),

сформулированные авторами выводы и рекомендации. При необходимости из метаанализов дополнительно извлекались суммарные оценки эффектов (относительный риск, коэффициент опасности и т.п.), а из руководств — ключевые положения, отражающие позицию экспертного сообщества.

Результаты

Отбор источников доказательств. На рис. 1 представлена PRISMA-диаграмма, отражающая процесс идентификации и отбора источников.

В результате автоматизированного поиска было выявлено 65 англоязычных публикаций в PubMed, 11 англоязычных публикаций в Google Scholar и 793 русскоязычные публикации в eLIBRARY. После удаления дубликатов осталось 66 англоязычных работ. На этапе первичного скрининга были отобраны 66 англоязычных и 34 русскоязычные публикации. Из них по причине отсутствия доступа к полным текстам исключили три англоязычные и одну русскоязычную статьи. Детальный анализ полных текстов привел к исключению 11 англоязычных и 17 русскоязычных публикаций из-за несоответствия тематике и формату (например, отсутствие данных КТ или тезисы конференций). В итоговый обзор включено 52 англоязычные и 16 русскоязычных исследований, всего 68 публикаций; из них 44 оригинальные статьи, 17 обзоров, три редакционные статьи, два метаанализа, одно экспертное согласованное руководство

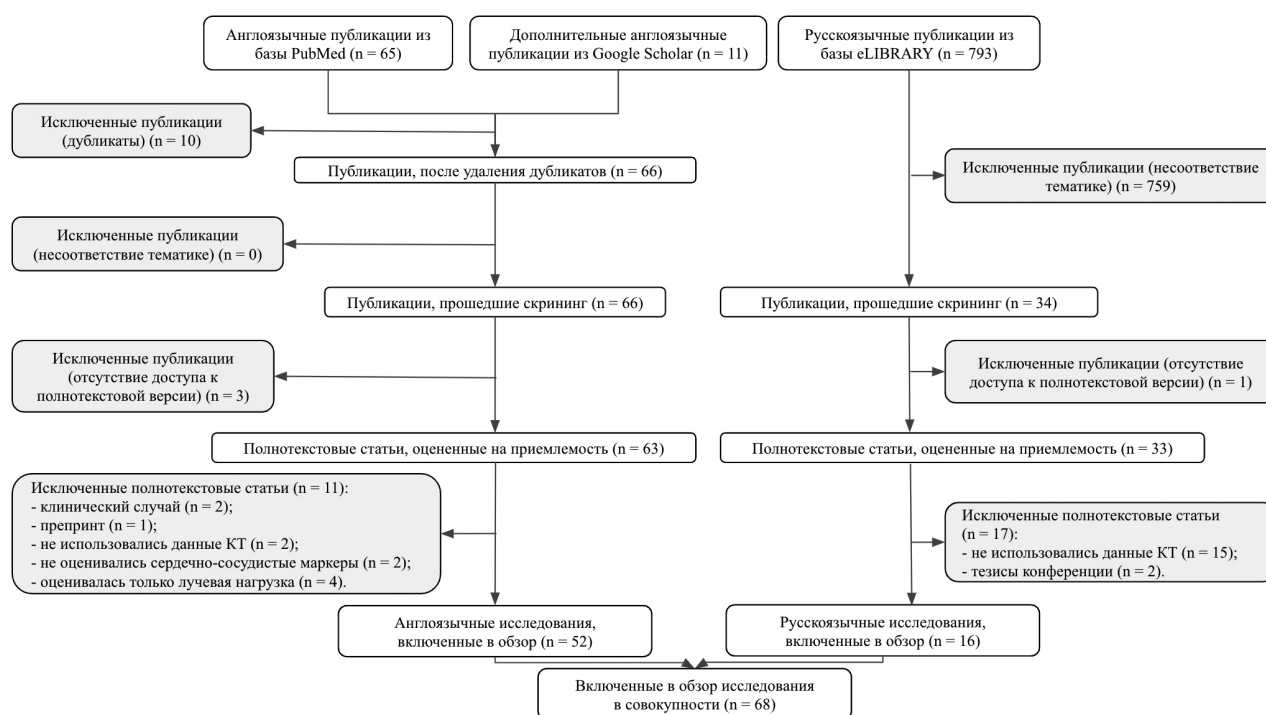


Рис. 1. Блок-схема поиска и отбора публикаций
Fig. 1. Study identification and selection flowchart

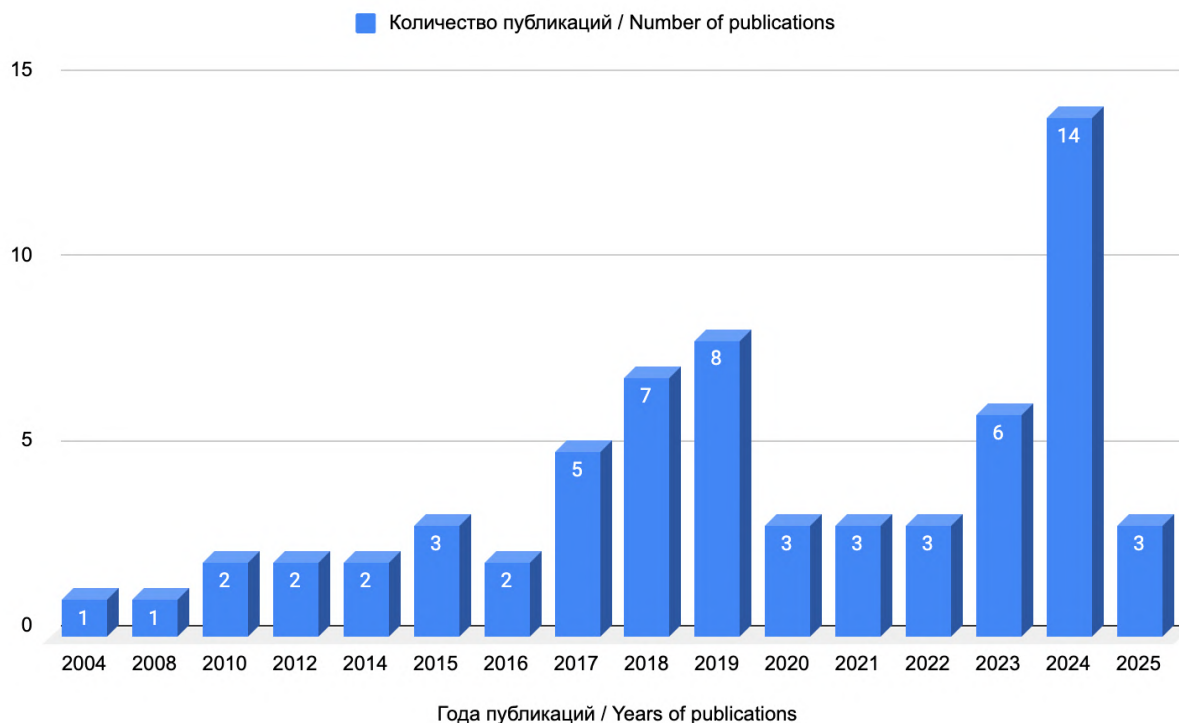


Рис. 2. Распределение публикаций по годам
Fig. 2. Annual distribution of included publications

и клинические рекомендации. Хронологически включенные исследования охватывают период с 2004 по 2025 гг.; при этом основная масса опубликована после 2015 г., что отражает нарастающий научный интерес к проблеме в последнее десятилетие (рис. 2).

География представленных данных широка: исследования проведены в Северной Америке, Европе (Великобритания, Нидерланды, Италия, Испания, Сербия и др.), Восточной Азии (Китай, Япония) и Австралии, а также имеются мультицентровые международные проекты.

Характеристики включенных источников. Таблица в дополнительных материалах содержит обобщенные характеристики всех источников доказательств, включенных в обзор. В таблице указаны: авторы (первый автор и соавторы), год, страна, язык, тип публикации, цель исследования, количество пациентов, основные результаты и выводы авторов относительно связи с СС-исходами.

Синтез результатов

Распределение исследований по тематическим группам. Для систематизации результатов все включенные в анализ исследования были разделены на три тематические группы на базе их основных целей и методов: 1) низкодозный КТ-скрининг и предикторы СС-риска (37 исследований); 2) периоперационная оценка и эффекты от лечения (30 исследований); 3) алгоритмы

машинного обучения (16 исследований). Одно исследование могло быть отнесено к нескольким группам, если оно охватывало пересекающиеся темы (например, оценка СС-риска с использованием алгоритмов машинного обучения), что позволило более полно отразить мультидисциплинарный характер ряда исследований. В табл. 1 приведены основные характеристики и ключевые находки по каждому тематическому направлению.

Коронарный кальций. Значительная часть проанализированных исследований сосредоточена на использовании низкодозного КТ-скрининга РЛ для одновременной оценки СС-риска. Эта интеграция представляет уникальную возможность для профилактики не только РЛ, но и сердечно-сосудистой патологии. Распространенность коронарного кальциноза среди участников скрининга варьирует от 44 [11] до 93 % [12], при этом его наличие ассоциировано с двух-трехкратным повышением риска СС-смертности [13, 14]. Исследование из Польши показало, что 83,7 % мужчин и 40,7 % женщин, проходящих скрининг РЛ, имели очень высокий риск СС-заболеваний по шкале SCORE ($>10\%$) [15]. В пилотном проекте Манчестерского скрининга РЛ 93 % участников без установленного СС-заболевания имели высокий десятилетний риск по шкале QRISK2 ($\geq 10\%$), что вдвое превышает аналогичный показатель среди контрольной группы из общенационального опроса (21,1 против 10,3 %) [12].

Таблица 1. Тематические направления, характеристики и ключевые находки

Тематическое направление	Кол-во исследований	Целевая популяция	Основные маркеры	Ключевые находки
Низкодозный КТ-скрининг и предикторы СС риска	37	Курильщики и бывшие курильщики с высоким риском РЛ	Коронарный кальциноз Кальцинация клапанов сердца и стенок аорты Объем и плотность эпикардального жира ХОБЛ (в т.ч. эмфизема)	Выявление коронарного кальция при скрининге РЛ позволяет более чем в два раза точнее прогнозировать СС-смертность. Кальцификация аорты и клапанного аппарата служит независимым предиктором СС-событий и смертности, что подтверждено многоцентровыми исследованиями (12,2 vs 4 % событий в группах риска). Изменения объема ЭЖТ (увеличение >11 % или снижение >7 % за два года) ассоциированы с повышением общей смертности (отношение шансов — 1,15–1,34), снижение объема и увеличение плотности (>2 HU) независимо предсказывают СС-смертность (отношение шансов — 1,27–1,78). У пациентов с ХОБЛ риск субклинической коронарной болезни сердца увеличен на 28–32 % (отношение шансов — 1,28–1,32), а наличие эмфиземы повышает частоту инфарктов и инсультов с 4 до 7 %.
Периоперационная оценка и эффекты от лечения (в т.ч. химио-, иммуно-, лучевая терапия)	30	Пациенты с операбельным РЛ или получающие химио-, иммуно- или лучевую терапию	Кальциноз коронарных артерий — количественный (Agatston score) и визуальный. Кальциноз стенок грудной аорты (восходящей и нисходящей). Кальциноз клапанов (аортального, митрального). Экстракоронарные кальцификации — включая кальциноз дуги аорты, брахиоцефальных артерий и других сосудов грудной клетки. Объемы камер сердца (левого и правого желудочков, предсердий) — как потенциальный маркер ремоделирования. Сосудистое воспаление — по данным ПЭТ-КТ (в одном исследовании). Признаки сосудистых патологий аорты — аневризмы, дилатации. Прогрессирование сосудистого кальциноза на фоне терапии (в частности, иммунотерапии)	Кальциноз коронарных артерий, аорты и других ее ветвей, выявляемый на КТ, ассоциирован с повышенным СС-риском и может прогрессировать на фоне иммунотерапии, что подчеркивает диагностическую ценность КТ для оценки риска и мониторинга лечения
Алгоритмы машинного обучения	16	Участники скрининга, больные РЛ	CNN, RNN, гибридные модели, авто-сегментация	ИИ, особенно глубокие нейронные сети, значительно улучшает автоматизированную и точную оценку СС риска по КТ-данным у больных РЛ, позволяя прогнозировать смертность и осложнения, а также расширять возможности персонализированной профилактики

Table 1. Thematic Areas, Characteristics, and Key Findings

Thematic area	N studies	Target population	Main CT Markers	Key Findings
Low-Dose CT Screening and CV Risk Prediction	37	Smokers and ex-smokers at high risk of lung cancer	Coronary artery calcification (CAC) Aortic/valvular calcification Epicardial adipose tissue (EAT) volume & density COPD/emphysema	CAC detection in lung cancer screening >2-fold increases prediction accuracy for CV mortality. Aortic/valvular calcification is an independent predictor of CV events (event rate: 12.2 % vs 4 % in high-risk vs low-risk groups). Change in EAT volume (>11 % increase or >7 % decrease over 2 years) correlates with increased all-cause mortality (OR 1.15–1.34). Decreased EAT volume and increased density (>2 HU) independently predict CV mortality (OR 1.27–1.78). COPD increases the risk of subclinical coronary artery disease by 28–32 % (OR 1.28–1.32). Emphysema raises the incidence of MI/stroke from 4 % to 7 %.

Thematic area	N studies	Target population	Main CT Markers	Key Findings
Perioperative CV Risk and Treatment Effects (including chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy)	30	Patients with operable lung cancer or receiving chemo-/immuno-/radiotherapy	CAC (Agatston score, visual). Thoracic aortic calcification (ascending and descending). Valvular (aortic, mitral) calcification. Extracoronary calcifications (aortic arch, brachiocephalic arteries and other thoracic vessels). Cardiac chamber volumes (left and right ventricles, atria) as a potential marker of remodelling. Vascular inflammation by PET-CT (in one study). Signs of aortic pathologies (aneurysm, dilation). Progression of vascular calcification on the background of therapy (immunotherapy)	CT-detected calcification of the coronary arteries, aorta, and other vessels is associated with increased CV risk. Progression of calcification, particularly during immunotherapy, underscores the value of CT for risk stratification and treatment monitoring.
Machine Learning (ML) Algorithms	16	Screening participants, lung cancer patients	CNN, RNN, hybrid models, auto-segmentation	AI, particularly deep neural networks, significantly enhances the automated, accurate assessment of CV risk from CT data in lung cancer patients. This enables prediction of mortality/complications and supports personalized preventive strategies.

Примечательно, что визуальные полуколичественные методы оценки коронарного кальция показали высокую прогностическую ценность, сопоставимую с количественными методиками [16]. Исследование с участием 2000 пациентов из NLST продемонстрировало, что наличие любого уровня кальцификации связано с более чем трехкратным увеличением риска СС-смертности (отношение шансов ~3,3–3,4). В свою очередь, автоматизированная количественная оценка коронарного кальциноза по данным НДКТ продемонстрировала высокую диагностическую точность (F1-метрика 0,89 для коронарных артерий) и воспроизводимость ($\kappa = 0,91$) [17], что позволяет интегрировать ее в скрининговые протоколы. Клинические исследования выявили, что 60,5 % пациентов с показаниями к статинотерапии не получают лечение до скрининга, а выявление коронарного кальциноза приводит к назначению статинов в 2,6 раза чаще [18]. Долгосрочные наблюдения [19] показали снижение СС-смертности на 48 % при включении данных о коронарном кальцинозе в заключения НДКТ. Метаанализ 20 175 наблюдений подтвердил дозозависимый характер связи между объемом кальциноза и прогнозом: при индексе Агатстона >400 риск СС-смерти возрастал более чем вдвое (отношение рисков: 2,55; 95 %-ный ДИ: 1,70–3,84) [14]. Эти данные обосновывают целесообразность рутинной оценки коронарного кальциноза в программах скрининга для оптимизации превентивных стратегий.

Кальциноз клапанов сердца и стенок аорты. Кальцификация стенок аорты и клапанов сердца, выявляемая при НДКТ в рамках скрининга РЛ, демонстрирует значимую прогностическую ценность. В многоцентровом когортном исследовании автоматизированная оценка объема

кальция в аорте вошла в прогностическую модель с С-статистикой 0,71, где 34 % пациентов с риском ≥ 6 % имели 12,2 % СС-событий против 4 % в группе низкого риска [20]. Dirrichs и соавт. выявили кальцификации стенок аорты у 85 % участников программы скрининга, с умеренной корреляцией с коронарным кальцием ($r = 0,515$) [21]. Christensen и соавт. установили, что кальцификация аортального клапана независимо предсказывает общую смертность (коэффициент рисков (от англ. *hazard ratio*, HR) составил 1,041), инфаркты (HR = 1,021) и инсульты (HR = 1,027) [22]. Автоматизированные методы оценки, такие как в работе Isgum с соавторами, продемонстрировали высокую точность при анализе аортального кальция [23]. Эти данные подтверждают клиническую целесообразность интеграции оценки аортальных и клапанных кальцификатов в алгоритмы стратификации риска.

Объем и плотность эпикардального жира. Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), оцениваемая методом автоматизированного анализа на НДКТ ОГК, демонстрирует значимую прогностическую ценность для стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов, проходящих скрининг РЛ. Атипичные изменения объема ЭЖТ (увеличение >11 % или снижение >7 % за два года) ассоциированы с повышением общей смертности (HR = 1,15–1,34), тогда как снижение объема и увеличение плотности (>2 HU) независимо предсказывают СС-смертность (HR = 1,27–1,78) [24]. Использование 3D U-Net архитектуры для сегментации ЭЖТ на несинхронизированных с ЭКГ КТ-исследованиях позволяет интегрировать этот биомаркер в рутинную практику без дополнительной лучевой нагрузки [25]. Многовариантный анализ подтверждает не-

зависимость прогностической значимости ЭЖТ от кальциевого индекса коронарных артерий и традиционных факторов риска. Полученные данные подчеркивают возможность использования КТ-скрининга для одновременной оценки онкологических и кардиометаболических рисков, оптимизируя профилактические стратегии у пациентов с высоким СС-риском.

Хроническая обструктивная болезнь легких (в том числе эмфизема). ХОБЛ у больных РЛ ассоциируется с повышенным СС-риском, что подтверждается данными КТ-скрининга. В датском исследовании по скринингу РЛ (Danish Lung Cancer Screening Trial, DLCST), включавшем 1535 курильщиков с длительным стажем курения, наличие ХОБЛ выявлялось у 59 % участников, причем независимо от других факторов риска, таких как возраст, пол, гиперхолестеринемия и курение, степень обструкции коррелировала с субклиническим атеросклерозом: для легкой и умеренно тяжелой ХОБЛ отношение шансов повышения коронарного кальциевого индекса (Agatston) составило 1,28 и 1,32 соответственно [26]. Аналогично, в когорте крупного многоцентрового исследовательского проекта, посвященного изучению ХОБЛ, COPDGene (4078 участников), 44 % обследованных по критериям скрининга имели эмфизему, что в 25 % случаев сопровождалось новым диагнозом СС-заболевания и почти вдвое увеличивало частоту инфарктов и инсультов (7 против 4 %, $p = 0,006$) [11]. Эти данные указывают, что ХОБЛ и эмфизема не только усиливают риск развития РЛ, но и являются независимыми предикторами СС-осложнений, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению данной категории пациентов.

Периоперационная оценка и эффекты от лечения (в том числе химио-, иммуно-, лучевая терапия). Для периоперационной стратификации СС-рисков у больных РЛ КТ позволяет эффективно использовать ряд неинвазивных маркеров. К числу наиболее информативных относятся кальциевый индекс коронарных артерий (CAC/CACS), кальциноз аорты, объемные характеристики камер сердца и сосудистая ригидность. Например, в исследовании Yang et al. с участием 4491 пациента CACS по данным КТ без ЭКГ-синхронизации достоверно коррелировал с частотой неблагоприятных СС-событий в периоперационный период, подтверждая его прогностическую ценность [27]. Аналогично Dirrachs et al. выявили, что экстракоронарные кальцификации, включая стенки аорты и клапаны, были связаны с основными кардиособытиями у 501 пациента [21]. Объемы предсердий и желудочков, определенные по КТ, также предлагались как новые биомаркеры сердечного риска [28].

Что касается оценки влияния лечения (включая химио-, иммуно- и лучевую терапию) на сосудистую систему, КТ является одним из важных инструментов для динамического мониторинга. Drobni et al. по данным КТ показали, что у пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, происходит прогрессирование кальциноза стенок аорты, что потенциально увеличивает риск поздних кардиососудистых осложнений [29]. García et al. при помощи ПЭТ–КТ продемонстрировали, что воспаление сосудистой стенки и кальциноз аорты могут предшествовать острым СС-событиям [30]. Подобные исследования подчеркивают важность интеграции КТ-биомаркеров в онкологические протоколы, особенно при иммунотерапии и лучевом лечении, как в случае с исследованием Mets et al., где оценка сосудистого статуса позволила прогнозировать риск осложнений у 3648 пациентов [20].

Алгоритмы машинного обучения. На основе комплексного анализа представленных научных публикаций можно выделить ключевые направления применения искусственного интеллекта (ИИ) в оценке СС-риска по данным КТ у больных РЛ. Особую ценность представляют алгоритмы глубокого обучения, такие как сверточные нейронные сети (Convolutional Neural Network, CNN), которые обеспечивают автоматизированное выявление и количественную оценку кальцинатов в коронарных артериях, грудной аорте и клапанах сердца по низкодозовым и стандартным КТ-изображениям. Так, по данным крупного исследования, проведенного на материалах NLST, модели ИИ позволили прогнозировать долгосрочную СС-смертность с площадью под ROC-кривой до 0,82, значительно превышая показатели визуальной оценки рентгенологами [31]. ИИ-методы также эффективны в оценке ЭЖТ [25]. Дополнительно показано, что автоматизированный подсчет кальция в коронарных артериях позволяет точно стратифицировать пациентов по категориям риска и прогнозировать возникновение инфарктов и инсультов как в общей популяции, так и среди лиц с онкологическими заболеваниями [17, 32]. Помимо оценки кальцификации, использование ИИ позволяет выявлять и количественно оценивать признаки других СС-патологий на КТ, таких как признаки сердечной недостаточности, кардиомегалию и патологию клапанов сердца, что повышает точность и полноту прогностических моделей [20]. Кроме того, инновационным подходом стало применение ИИ-моделей для оценки КТ-маркеров в динамике. Lu с соавт. предложили гибридную модель на основе сверточной и рекуррентной нейронных сетей (CNN-RNN) для анализа выживаемости пациентов в иссле-

довании по скринингу РЛ [33]. Модель объединяет оценку данных КТ и временные данные из серии обследований. Это позволило предсказать риск смерти от сердечно-легочных причин с точностью до 0,76, что превышает точность человеческих оценок.

Таким образом, внедрение ИИ-методов не только повышает эффективность рутинного и скринингового обследования, но и позволяет использовать существующие данные КТ для многофакторной персонализированной оценки СС-риска больных РЛ.

Обсуждение

Краткое описание полученных доказательств. Настоящий обзор охватывает широкий спектр исследований, посвященных анализу потенциальных возможностей КТ ОГК как инструмента комплексной оценки состояния пациентов. В обзор включены исследования, охватывающие широкий спектр подходов: от оценки КТ-маркеров СС-риска на основе данных скрининговых исследований до применения высокотехнологичных методов, основанных на использовании ИИ. Такой интегративный подход позволяет сформировать целостное представление о диагностическом потенциале КТ ОГК.

КТ ОГК представляет собой ценный источник информации не только об опухолевой патологии, но и о состоянии СС-системы. Зачастую внимание рентгенологов фокусируется преимущественно на выявлении онкологических находок, в то время как изменения, не относящиеся непосредственно к профилю основного заболевания, остаются вне поля зрения. Однако накапливающиеся научные данные убедительно демонстрируют клиническую значимость таких находок. В частности, наличие кальцинатов в артериях или аневризмы аорты у онкологических пациентов имеют прямое прогностическое значение и требуют соответствующего реагирования.

Проанализированные в рамках обзора исследования показывают, что систематическое внимание к сопутствующим изменениям при скрининговой КТ может способствовать улучшению выживаемости. Эти данные подчеркивают важность комплексного диагностического подхода, который может оказывать не менее выраженное влияние на прогноз пациента, чем строго онкологически ориентированные стратегии.

С практической точки зрения, ключевые выводы настоящего обзора заключаются в следующем. Коронарный кальций в настоящее время является наиболее изученным и валидированным КТ-маркером СС-риска. Его количественная оценка должна рассматриваться в качестве обязательного элемента при проведении КТ ОГК

по любым показаниям. Накоплено убедительное количество данных, свидетельствующих, что ведение пациентов с учетом показателей кальциевого индекса (например, при принятии решения о назначении статинов) способствует улучшению прогноза.

Объем ЭЖТ рассматривается как новый независимый фактор риска, особенно при сочетании с метаболическим синдромом. Внедрение автоматизированных методов количественной оценки ЭЖТ открывает перспективы для ее интеграции в клиническую практику. В будущем включение объема ЭЖТ в состав комбинированных моделей оценки риска наряду с индексом коронарного кальция может повысить точность стратификации пациентов, подверженных риску СС-осложнений.

Эффективное внедрение результатов в клиническую практику предполагает не только идентификацию повышенного риска, но и принятие соответствующих лечебных решений. Многочисленные исследования показали, что сведения о высоком СС-риске теряют клиническую ценность, если не сопровождаются последующим медикаментозным либо хирургическим вмешательством. В связи с этим необходимо разработать четкие алгоритмы ведения пациентов, включающие критерии направления к кардиологу, показания к проведению КТ-ангиографии и рекомендации по профилактической терапии.

Таким образом, результаты настоящего обзора подтверждают важность интеграции кардиологических и онкологических подходов в ведении пациентов. Явление, ранее обозначаемое как *competition between cancer and heart disease* (соревнование между онкологическими и СС-заболеваниями за жизнь пациента) [34], приобретает черты синергии: достижение успеха в лечении одной патологии невозможно без учета другой. Если онкологическое заболевание излечено, но пациент погибает от инфаркта миокарда, поставленная цель не может считаться достигнутой. Следовательно, современный специалист, осуществляющий ведение больного с РЛ, должен выходить за пределы онкологической парадигмы. КТ, являясь основным инструментом диагностики в пульмонологии, может также служить информативным методом оценки состояния СС-системы — важно использовать этот потенциал в клинической практике.

Ограничения обзора. Основными ограничениями обзора являются гетерогенность включенных исследований, отсутствие формальной оценки их качества и выраженная неоднородность исследуемых популяций, поскольку большинство данных основано на условно здоровых курильщиках. Нехватка исследований среди пациентов с поздними стадиями РЛ ограничивает возмож-

ность экстраполяции выводов на более тяжелые клинические группы. Имеет место дисбаланс географического распределения работ, при этом данные по РФ крайне ограничены, что затрудняет адаптацию международных рекомендаций.

Направления будущих исследований. В будущем планируется проведение исследований с целью оценки диагностической и прогностической значимости вышеописанных КТ-маркеров СС-риска у больных РЛ, в том числе в условиях специализированных онкологических учреждений. Особое внимание будет уделено проблеме оценки внепульмональных изменений на КТ-исследованиях в онкологических диспансерах и других узкопрофильных стационарах, что может приводить к недооценке риска СС-осложнений и снижению качества комплексной медицинской помощи.

Кроме того, на фоне растущего интереса к автоматизации интерпретации лучевых изображений актуальной задачей становится дальнейшее изучение алгоритмов ИИ, способных выявлять внепульмональные КТ-признаки СС-риска. Перспективные исследования в этой области могут быть направлены не только на клиническую валидацию таких алгоритмов, но и на оценку их эффективности в условиях узкоспециализированных стационаров, не ориентированных на СС-патологию. Полученные данные потенциально смогут служить научным обоснованием для принятия управленческих решений о закупке и внедрении ИИ-инструментов в онкологические и другие специализированные учреждения, что, в свою очередь, позволит повысить качество мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с онкологическими заболеваниями.

Заключение

Проведенный обзор демонстрирует двойную клиническую ценность КТ при наблюдении пациентов с РЛ: помимо традиционной роли метода в выявлении и динамическом контроле онкопатологии, КТ позволяет получать ценные сведения о кардиоваскулярном статусе. Эти данные существенны для стратификации риска и профилактики осложнений. Однако подобная информация нередко остается вне фокуса внимания онкологов и рентгенологов. В результате упускается возможность своевременной коррекции комплексной терапии и индивидуализации стратегии лечения, что могло бы повысить качество медицинской помощи.

Внедрение КТ-биомаркеров в рутинную клиническую практику может способствовать раннему выявлению пациентов, находящихся в группе высокого риска СС-событий, что особенно актуально для больных с ранними стадиями

РЛ и длительно выживающих после успешного противоопухолевого лечения. Такой междисциплинарный подход, интегрирующий усилия онкологов и кардиологов, полностью соответствует принципам персонализированной медицины и способен существенно улучшать исходы у данной группы пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Чернина В.Ю. — формулировка идеи и целей литературного обзора; поиск, отбор и анализ публикаций по теме обзора; систематизация и критическая оценка литературных источников; написание текста литературного обзора. Мелдо А.А. — формулировка идеи и целей литературного обзора; техническое и языковое редактирование текста; научное редактирование и утверждение окончательной версии рукописи.

Гомболевский В.А. — поиск, отбор и анализ публикаций по теме обзора.

Вальков М.Ю. — научное редактирование и утверждение окончательной версии рукописи; координация работы авторского коллектива.

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

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria.

Chernina V.Yu.: Conceptualization; literature search, selection, and analysis; data curation and critical appraisal of literary sources; drafting the text of the literature review.

Meldo A.A.: Conceptualization; writing – review & editing, including technical and language editing; scientific editing and final approval of the manuscript.

Gomboleviskiy V.A.: Literature search, selection, and analysis.

Valkov M.Yu.: Scientific editing and final approval of the manuscript; project administration and team coordination.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024: 276. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms In Russia in 2023 (morbidity

- and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Center of Radiology; 2024: 276 (In Rus)].
- Валькова Л.Е., Грибанова Т.Г., Попов В.Н., et al. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020; 7(4): 175-189.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14>. [Valkova L.E., Gribanova T.G., Popov V.N., et al. Dynamics of mortality from malignant neoplasms registered during medical examination of certain groups of adult population: population study based on data from Arkhangelsk regional cancer registry. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020; 7(4): 175-189.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14> (In Rus)].
 - Wang C., Wang Z., Yang J., et al. Lung cancer and risk of cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2025; 11: 1491912.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1491912>.
 - Stemmer A., Shadmi R., Bregman-Amitai O., et al. Using machine learning algorithms to review computed tomography scans and assess risk for cardiovascular disease: Retrospective analysis from the National Lung Screening Trial (NLST). *PLoS One*. 2020; 15(8): e0236021.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236021>.
 - ESC Cardiovasc Risk Collaboration, Hageman S.H.J., Pennells L., et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42(25): 2439-2454.-DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.
 - Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A., et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2004; 94(1): 20-24.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.023>.
 - Jungblut L., Blum T., Bode-Lesniewska B., et al. Advancements in lung cancer: a comprehensive perspective on diagnosis, staging, therapy and follow-up from the SAKK Working Group on Imaging in Diagnosis and Therapy Monitoring. *Swiss Med Wkly*. 2024; 154(12): 3843.-DOI: <https://doi.org/10.57187/s.3843>.
 - Николаев А.Е., Козлов А.В., Чернышова А.Л., et al. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(11): 60-67.-DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67>. [Nikolaev A.E., Kozlov A.V., Chernyshova A.L., et al. Incidental findings during lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(11): 60-67.-DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67> (In Rus)].
 - IRA Labs. Продукты искусственного интеллекта для анализа медицинских изображений. IRA Labs: ООО «АЙРА Лабс». 2025.-URL: <https://ira-labs.ru/#products> (09.06.2025). [IRA Labs. Artificial Intelligence Products for Medical Image Analysis. Electronic resource. IRA Labs: LLC "IRA Labs".-URL: <https://ira-labs.ru/#products> (09.06.2025) (In Rus)]
 - Tricco A., Lillie E., Zarin W., et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018; 169(7): 467-473.-DOI: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
 - Regan E.A., Lynch D.A., Curran-Everett D., et al. Identifying smoking-related disease on lung cancer screening CT scans: increasing the value. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019; 6(3): 233.-DOI: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.3.2018.0142>.
 - Balata H., Blandin Knight S., Barber P., et al. Targeted lung cancer screening selects individuals at high risk of cardiovascular disease. *Lung Cancer*. 2018; 124: 148-153.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.08.006>.
 - Jacobs P.C., Gondrie M.J., van der Graaf Y., et al. Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer. *Am J Roentgenol*. 2012; 198(3): 505-511.-DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5577>.
 - Gendarme S., Zuber B., Olsson E., et al. Impact on all-cause and cardiovascular mortality rates of coronary artery calcifications detected during organized, low-dose, computed-tomography screening for lung cancer: systematic literature review and meta-analysis. *Cancers*. 2021; 13(7): 1553.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13071553>.
 - Kasprzyk P., Wierzbicka A., Litwin T., et al. Evaluation of conventional cardiovascular risk factors and ordinal coronary artery calcium scoring in a lung cancer screening cohort. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024; 11(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd11010016>.
 - Watts Jr J.R., Sonavane S.K., Snell-Bergeon J., et al. Visual scoring of coronary artery calcification in lung cancer screening computed tomography: association with all-cause and cardiovascular mortality risk. *Coron Artery Dis*. 2015; 26(2): 157-162.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000189>.
 - Lessmann N., van Ginneken B., de Jong P.A., et al. Automatic calcium scoring in low-dose chest CT using deep neural networks with dilated convolutions. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017; 37(2): 615-625.-DOI: <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2769839>.
 - Taylor T.D., Choudhury K.R., Tong B.C., et al. Cardiovascular risk in the lung cancer screening population: a multicenter study evaluating the association between coronary artery calcification and preventive statin prescription. *J Am Coll Radiol*. 2021; 18(9): 1258-1266.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.01.015>.
 - Puliti D., Novelli L., Taverna F., et al. Decreased cardiovascular mortality in the ITALUNG lung cancer screening trial: analysis of underlying factors. *Lung Cancer*. 2019; 138: 72-78.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.006>.
 - Mets O.M., Vliegenthart R., Gondrie M.J., et al. Lung cancer screening CT-based prediction of cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(8): 899-907.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.02.008>.
 - Dirrachs T., Tietz E., Karagiannis E., et al. Extracoronary thoracic and coronary artery calcifications on chest CT for lung cancer screening: association with established cardiovascular risk factors-the "CT-Risk" trial. *Acad Radiol*. 2015; 22(7): 880-889.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.03.005>.
 - Christensen J.L., Tan S., Elias-Smale S.E., et al. Aortic valve calcification predicts all-cause mortality independent of coronary calcification and severe stenosis. *Atherosclerosis*. 2020; 307: 16-20.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.019>.
 - Işgum I., de Jong P.A., Leiner T., et al. Automated aortic calcium scoring on low-dose chest computed tomography. *Med Phys*. 2010; 37(2): 714-723.-DOI: <https://doi.org/10.1118/1.3284211>.
 - Langenbach I.L., Xie Y., Zhao Y., et al. Association of epicardial adipose tissue changes on serial chest CT scans with mortality: insights from the national lung screening trial. *Radiology*. 2025; 314(2): e240473.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.240473>.

25. Foldyna B., Zeleznik R., Eslami P., et al. Deep learning analysis of epicardial adipose tissue to predict cardiovascular risk in heavy smokers. *Commun Med.* 2024; 4(1): 44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00475-1>.
26. Rasmussen T., Køber L., Abdulla J., et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and subclinical coronary artery disease in long-term smokers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14(12): 1159-1166.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet057>.
27. Yang X., Latich I., He W., et al. Nongated computed tomography predicts perioperative cardiovascular risk in lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2022; 114(6): 2050-2057.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.04.023>.
28. Atkins K.M., Nikolova A.P. Optimizing cardiovascular risk prediction from CT imaging at the radiation oncology point of care. *Cardio Oncol.* 2024; 6(4): 541-543.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.003>.
29. Drobni Z.D., Zafar A., Asnani A., et al. Impact of immune checkpoint inhibitors on atherosclerosis progression in patients with lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2023; 11(7): e007307.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007307>.
30. Villena García A.C., Fernandez-Alvira J.M., Martínez-González M.Á., et al. 18FDG PET/CT & arterial inflammation: predicting cardiovascular events in lung cancer. *QJM.* 2019; 112(6): 401-407.-DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz036>.
31. Lu Y., Tan Y., Schwartz L.H., et al. Deep learning-based long term mortality prediction in the National Lung Screening Trial. *IEEE Access.* 2022; 10: 34369-34378.-DOI: <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2022.3161954>.
32. Vivekanandan D.D., Paulraj L., Sathvik C., et al. Artificial intelligence-driven advances in coronary calcium scoring: expanding preventive cardiology. *Cureus.* 2024; 16(11).-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.74681>.
33. Lu Y., Tan Y., Schwartz L.H., et al. A hybrid CNN-RNN approach for survival analysis in a Lung Cancer Screening study. *Heliyon.* 2023; 9(8).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18695>.
34. Murphy A. C., Koshy A. N., Yudi M. B. Ischaemic heart disease and Cancer: Competing malignant conditions. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020; 20: 1-3.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01539-5>.

Поступила в редакцию / Received / 11.06.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 18.07.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Валерия Юрьевна Чернина / Valeria Yu. Chernina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0302-293X>; eLibrary SPIN: 8896-8051; Researcher ID (WOS): AAB-3925-2021; Author ID (Scopus): 57210638679.

Анна Александровна Мелдо / Anna A. Meldo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-9901>; eLibrary SPIN: 7434-6468; Author ID (Scopus): 57190565637.

Виктор Александрович Гомболевский / Victor A. Gomboleviskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-1315>; eLibrary SPIN: 6810-3279; Researcher ID (WOS): J-3389-2017; Author ID (Scopus): 57204359134.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>; eLibrary SPIN: 8608-8239; Researcher ID (WOS): L-4441-2018; Author ID (Scopus): 6506508968.





© Е.В. Бахидзе¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2}, А.М. Беляев^{1,2}

К 130-летию со дня рождения академика Александра Ивановича Сереброва

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena V. Bakhidze¹, Adiliya F. Urmancheeva^{1,2}, Alexey M. Belyaev^{1,2}

On the 130th Anniversary of the Birth of Academician Alexander I. Serebrov

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Статья посвящена 130-летию со дня рождения выдающего отечественного онколога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора, талантливого организатора здравоохранения, директора Института онкологии с 1942 по 1965 г., основателя Ленинградской школы онкогинекологов Александра Ивановича Сереброва.

Ключевые слова: академик А.И. Серебров; отечественный онколог; директор Института онкологии; основатель школы онкогинекологов

Для цитирования: Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М. К 130-летию со дня рождения академика А.И. Сереброва. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 228-236.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2572

This article commemorates the 130th anniversary of the birth of the outstanding Russian oncologist Alexander Ivanovich Serebrov. He was an Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, an Honored Scientist of the RSFSR, a professor, and a talented healthcare administrator. From 1942 to 1965, he served as Director of the Institute of Oncology and was the founder of the Leningrad School of Oncogynecology.

Keywords: Academician A.I. Serebrov; Russian oncologist; Institute of Oncology director; founder of oncogynecological school

For Citation: Elena V. Bakhidze, Adiliya F. Urmancheeva, Alexey M. Belyaev. On the 130th Anniversary of the Birth of Academician A.I. Serebrov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 228-236.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2572

✉ Контакты: Бахидзе Елена Вилльевна, bakhidze@yandex.ru

Сотрудники Института онкологии (в настоящее время — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) бережно хранят память о выдающемся онкологе, талантливом организаторе здравоохранения, известном общественном деятеле, основателе отечественной научной школы онкогинекологов, академике АМН СССР, заслуженном деятеле науки РСФСР, профессоре, директоре Института онкологии с 1942 по 1965 г. Александре Ивановиче Сереброве, 130-летний юбилей которого отмечался в 2025 г. С именем этого замечательного человека прочно связано развитие отечественной онкологии (фото 1).

Александр Иванович Серебров родился 24 марта 1895 г. в г. Симбирске в семье врача. С 1906 по 1909 г. учился в Симбирской классической мужской гимназии. В 1909 г. семья переехала в Самару, и Александр поступил во 2-ю

мужскую Романовскую гимназию, которая была открыта в 1906 г. по указу императора Николая II. В настоящее время в сохранившемся здании располагается Самарский государственный институт культуры (фото 2).

Александр Иванович с юных лет отличался многогранным талантом, помимо отличной учебы в гимназии он увлекался футболом. В Музее самарского футбола хранятся документы об А.И. Сереброве как о замечательном футболисте: «Самым ярким нападающим и лучшим бомбардиром «романовцев» был Александр Серебров. В 1914 г. Серебров вместе со своей гимназической командой стал первым чемпионом Самары. В том же году он регулярно играл за сборную Самары» [1] (фото 3).

В 1914 г., с отличием окончив гимназию, А.И. Серебров поступил на медицинский факультет Московского университета.



Рис. 1. Академик А.И. Серебров (1895–1980)
Fig. 1. Portrait of Academician Alexander Ivanovich Serebrov (1895–1980)

В 1919 г., будучи студентом 5 курса, вступил в Красную Армию в качестве зауряд-врача хирургического госпиталя, где прослужил до 1921 г. После демобилизации работал врачом Приморского государственного инвалидного дома, а затем врачом Приморского добровольного флота [2, 3, 4, 5].

После четырехлетнего перерыва Александр Иванович продолжил свое медицинское образование в Ленинградском государственном институте медицинских знаний (в настоящее время — СЗГМУ им. И.И. Мечникова [6]), который окончил в 1924 г. В те годы в институте преподавал замечательный акушер-гинеколог профессор Л.А. Кривский, у которого А.И. Серебров учился «тщательности и тонкости оперативных приемов» [3, 4, 5, 7].

По окончании института Серебров был оставлен врачом-практикантом при гинекологической клинике профессора Л.А. Кривского, располагавшейся в Обуховской женской больнице (фото 4, 5).

В феврале 1925 г. А.И. Серебров был назначен врачом-интерном акушерско-гинекологической клиники профессора Л.Л. Окинчица, с 1922 г. руководившего родильным домом им. проф. В.Ф. Снегирева в Ленинграде (фото 6, 7).



Рис. 2. Здание бывшей 2-й мужской Романовской гимназии, г. Самара, 1908 г. постройки в эклектичном стиле с акцентами классицизма, где в настоящее время располагается Самарский государственный институт культуры
Fig. 2. The building of the former Second Romanov Men's Gymnasium in Samara. Constructed in 1908 in an eclectic style with classical elements, it now houses the Samara State Institute of Culture



Рис. 3. Ученическая сборная г. Самары, слева направо: Литтл, Андреев, Табинг, Сивинцев, Смирнов, Харитонов, Киттер, Орлов, Шарапов, Кляйгсберг, Варфоломеев, Александр Серебров (фото взято из статьи Евгения Мозолевого «Футбольный марафон «Локомотива»» [1])

Fig. 3. The student team of Samara. From left to right: Littly, Andreev, Tabing, Sivintsev, Smirnov, Kharitonov, Kittel, Orlov, Sharapov, Klyugsberg, Varfolomeev, and Alexander Serebrov (Photograph sourced from Evgeny Mozolevsky's article, "Lokomotiv's Football Marathon" [1])

По окончании интернатуры до мая 1928 г. заведовал Вознесенской участковой больницей Ленинградской области, а затем был снова направлен в гинекологическую клинику родильного дома им. проф. В.Ф. Снегирева ординатором. Трудолюбие, талант, преданность делу в усло-

виях творческой атмосферы клиники позволили А.И. Сереброву в короткий срок пройти здесь путь от ординатора до заведующего гинекологическим отделением [2, 3, 4, 5].

В 1937 г. А.И. Серебров блестяще защитил диссертационное исследование на тему «Лечение пuerперальных перитонитов» и стал кандидатом медицинских наук [3, 4].

Николай Николаевич Петров, основоположник отечественной онкологии, высоко оценил качества Александра Ивановича как вдумчивого врача, блестящего хирурга и ученого, а также его высокие организаторские способности, и в 1936 г. пригласил Сереброва на должность заведующего гинекологическим отделением в недавно открытый им Научно-практический онкологический институт.

Онкологический институт, созданный Н.Н. Петровым, был преобразован в 1926 г. из онкологического отделения больницы им. И.И. Мечникова, а в 1927 г. стал самостоятельным учреждением [8].

В годы Великой Отечественной войны и блокады Ленинграда на базе больницы имени Мечникова был развернут сортировочно-эвакуационный госпиталь; при этом многие сотрудники были мобилизованы и ушли на фронт [4, 9, 10]. До сентября 1941 г. там имелись запасы лекарств, перевязочных материалов, функционировали водопровод, канализация, энергоснабжение. В сентябре начались регулярные авианалеты, в ноябре остановились трамваи, а пешком преодолевать путь в 12–15 км персонал уже не всегда мог. Поэтому почти все врачи перешли



Рис. 4. Леонид Александрович Кривский (1870–1934)
Fig. 4. Leonid Alexandrovich Krivsky (1870–1934)

на казарменное положение и стали жить в своих кабинетах и ординаторских. В первую блокадную зиму вышли из строя водопровод, канализация, отопление, прекратилось энергоснабжение, перестали работать рентгенкабинеты, лаборатории, прачечный комбинат, ванны, аптека перестала готовить водные растворы. Еду в пище-

блоке готовили на дровяных плитах, топливо для которых заготавливали сами сотрудники. Из-за отсутствия эвакуации в больнице скопилось большая группа выздоравливающих, могущих работать; из них формировали бригады, изготавливающие самодельные печки-буржуйки в палатах и кабинетах [4, 9, 10]



Рис. 5. Обуховская женская больница, Санкт-Петербург. В настоящее время — клиника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Fig. 5. The former Obukhovskaya Women's Hospital, St. Petersburg. Now a clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy.



Рис. 6. Людвиг Людвигович Окинчиц (1874–1941)
Fig. 6. Ludwig Ludwигович Okinchits (1874–1941)



Рис. 7. Родильный дом им. проф. В.Ф. Снегирева
Fig. 7. Maternity Hospital named after Professor V.F. Snegirev



Рис. 8. НИИ онкологии на Каменном острове г. Ленинграда
Fig. 8. The Oncology Research Institute on Kamenny Island, Leningrad

С наступлением зимы 1942 г. здоровье Николая Николаевича Петрова пошатнулось, и, признав свою неспособность дальше руководить учреждением в создавшихся условиях, он решил сложить с себя обязанности директора. Командование Ленинградского фронта предложило Николаю Николаевичу эвакуироваться в Алма-Ату. При единодушной поддержке всех сотрудников он передал свои обязанности и права директора Александру Ивановичу Сереброву. Он писал: «Ввиду моего болезненного состояния и наличия перед институтом многочисленных безотлагательных запросов, требующих срочных, решительных и властных мер со стороны дирекции, временно передаю обязанности и права директора, по согласованию с научным советом и парторганизацией, заведующему гинекологическим отделением доктору А.И. Сереброву» [2]. Позже Николай Николаевич часто говорил, что это решение было одним из самых правильных в его долгой и насыщенной жизни [2, 3, 4, 9, 10].

После принятия руководства институтом в столь непростое время главной задачей Александра Ивановича было обеспечение работоспособности учреждения и сохранение жизни его сотрудникам. Всем, у кого в городе остались семьи, Александр Иванович Серебров предложил перебраться в институт вместе с детьми [4, 9].

К сожалению, спустя некоторое время напряженная работа и голод привели лично Александра Ивановича к резкому ухудшению здоровья, с явным признаком цинги. Военное руководство госпиталя взяло на себя обеспечение здоровья А.И. Сереброва, и уже через два дня он был на ногах. Тогда же было принято решение хотя бы в минимальном объеме выделить для медицинского персонала еду. В полуголодном состоянии персонал госпиталя работал до начала весны 1942 г. Александр Иванович договорился с военным руководством госпиталя о выделении медицинскому персоналу небольших земельных участков для весеннего посева турнепса, моркови, картофеля, капусты с обеспечением посевного материала [4]. Еще до войны при больнице существовало мощное подсобное хозяйство, основы которого были заложены уже при создании больницы в 1929 г.: свинарник, коровник, конюшня, оранжереи, теплица, овощехранилище и пасека. Больница имела 16 га обрабатываемой земли, где наряду с овощами выращивали землянику, малину, смородину, крыжовник, яблоки, лекарственные травы [8].

Здание института в больнице Мечникова было разрушено, но благодаря организаторскому таланту А.И. Сереброва учреждение еще до окончания войны перебазировалось на Каменный остров в помещение эвакуированного из

города Сельскохозяйственного института [4]. В 1944 г., после снятия блокады Ленинграда, Ленгорсовет принял решение об освобождении помещений Сельскохозяйственного института, расположенного на Каменном острове, чтобы передать их Институту онкологии.

В конце Великой Отечественной войны Институт онкологии был включен в состав Академии медицинских наук СССР, что потребовало расширения научно-исследовательских работ. Тогда по инициативе А.И. Сереброва началась подготовка к строительству лабораторного корпуса на Каменном острове. Как вспоминал Александр Иванович: «Кирпичи мы добывали, разбирая каменные дома, разрушенные после воздушных бомбардировок города во время войны, однако и этого оказалось недостаточно» — «и нам пришлось своими силами построить пирс около института, благо стоял институт на берегу Большой Невки, и пригнать еще одну баржу с бутом» [2, 4].

Под руководством Александра Ивановича научная работа в институте продолжалась, несмотря на тяжелейшие условия блокады Ленинграда. В 1942 г. были проведены две научные конференции. 30 января 1943 г. состоялась первая годичная конференция института, на которой было заслушано 12 докладов [10].



Рис. 9. Монография. Серебров Александр Иванович. Рак шейки матки: Клиническая монография

Fig. 9. Cover of the monograph. Serebrov, A.I. "Cervical Cancer: A Clinical Monograph"

Сам Александр Иванович продолжал начатое им еще до войны изучение отдаленных результатов лечения 775 случаев рака шейки матки различными способами и их сочетаниями, детально осветил вопросы диагностики, клиники и профилактики заболевания. Им были пересмотрены методы лечения опухолей шейки матки с использованием лучевой терапии. В 1942 г. на эту тему А.И. Серебровым была завершена докторская диссертация «Рак шейки матки» и в том же году ему присвоили звание профессора. В 1947 г., по результатам исследования, Александр Иванович опубликовал монографию «Рак шейки матки» [11].

В 1945 г. Институт онкологии был введен в состав институтов вновь организованной Академии медицинских наук, что явилось признанием его больших заслуг в разработке проблемы злокачественных новообразований [2, 4].

В 1948 г. А.И. Серебров был избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1957 г. — академиком АМН СССР.

А.И. Серебров являлся членом многих Международных противораковых организаций, консультантом Всемирной организации здравоохранения. Неоднократно достойно представлял отечественную медицинскую науку за рубежом, активно участвовал в налаживании международного сотрудничества онкологов нашей страны [2, 4].

Александр Иванович Серебров основал и был редактором периодического реферативного журнала «Современные проблемы онкологии» (1948–1959), заместителем председателя правления Всесоюзного и Ленинградского научных обществ онкологов, главным редактором журнала «Вопросы онкологии» [2, 3, 4, 5].

В 1959 г. Совет министров СССР принимает решение о срочном строительстве новых зданий для Института онкологии АМН СССР.

«Блестящие организаторские способности А.И. Сереброва, его напряженная деятельность на посту директора Института, которая продолжалась почти 25 лет (до 1965 г.), позволили ему осуществить строительство комплекса новых зданий для института на станции Песочная и перебазировать туда институт в 1964–1965 гг.» [2, 4].

А.И. Серебров был награжден орденами Ленина, Октябрьской Революции, двумя орденами Трудового Красного Знамени, многими медалями.

Будучи блестящим организатором здравоохранения, Александр Иванович оставался выдающимся ученым, который внес неоценимый вклад в развитие отечественной онкогинекологии. Его классические руководства по гинекологии и онкогинекологии «Рак шейки матки» (1947), «Оперативная онкогинекология» (1968), «Рак матки» (1968), а также учебники и главы в монографиях по гинекологии «Учебник гинекологии» (1957), «Неоперативная гинекология» (1957) способствовали воспитанию многих поколений специалистов в области онкогинекологии [1215].

В 1970 г. под руководством академика А.И. Сереброва совместно с членом-корреспондентом АМН СССР С.А. Холдиным была издана книга «Семиотика и диагностика злокачественных опухолей», ставшая настольным руководством по диагностике злокачественных новообразований [16]. Особое место среди книг, написанных Александром Ивановичем, занимают монографии «Рак шейки матки» [11] и «Рак матки» [15], которые по праву считаются классическими, многократно переиздавались и являются настольными книгами многих поколений врачей.

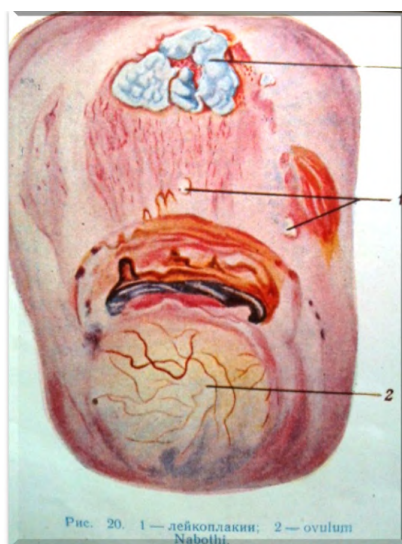


Рис. 10. Иллюстрации А.И. Сереброва к руководству «Рак матки» (1963) и «Семиотика и диагностика злокачественных опухолей» (1970)

Fig. 10. Illustrations by A.I. Serebrov from “Uterine Cancer” (1963) and “Semiotics and Diagnostics of Malignant Tumors” (1970)

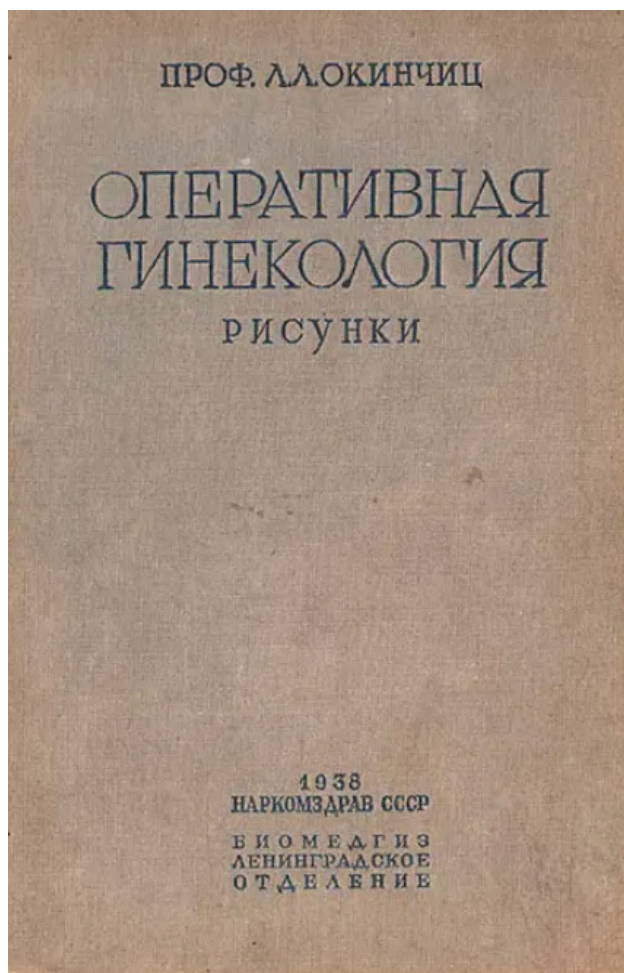


Рис. 11. Окинчиц Людвиг Людвигович. Оперативная гинекология
Fig. 11. Okinchits Ludwig Ludwigovich. Operative Gynecology

По прошествии лет результаты международных рандомизированных исследований подтвердили заключение Александра Ивановича, сделанное им в книге «Рак шейки матки» о том, что в лечении рака шейки матки «методы оперативный и лучевой не являются конкурирующими, сочетание этих двух методов в некоторых случаях является необходимым и наиболее эффективным» [11].

Большое внимание А.И. Серебров уделял профилактическому направлению онкологии, которому посвятил ряд изданий: «Пути предупреждения рака» (1952), «Профилактика злокачественных опухолей» (1955). Совместно с Н.Н. Блохиным в серии «Библиотека для практического врача» в 1980 г. он опубликовал книгу «Противораковая пропаганда». Им также был написан ряд научно-популярных книг по онкологии: «Как предупредить раковые заболевания», «Профилактика рака», совместно с Р.А. Мельниковым «Рак: проблемы предупреждения и лечения» [17–22].

Являясь хирургом-виртуозом, А.И. Серебров учил бережному обращению с тканями, опери-

ровать «не масляными красками, а акварельным туше». Сочетая в себе талант хирурга и художника, Александр Иванович всегда сам иллюстрировал свои книги и книги своих учителей (фото 10). Л.Л. Окинчиц в предисловии к своей монографии «Оперативная гинекология» написал: «Все рисунки — из которых большинство оригинальные — выполнены ассист. А. Серебровым, а фотографии изготовлены д-ром С. Роговеном» (фото 11) [23].

Александр Иванович не только иллюстрировал свои книги, он также был талантливым художником-пейзажистом. В музее НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова хранятся его полотна.

А.И. Серебров создал Ленинградскую школу онкогинекологов. Среди его учеников были такие выдающиеся онкогинекологи, как д.м.н. С.С. Роговеном; д.м.н., профессор В.П. Тобилович; д.м.н., профессор И.Д. Нечаева; д.м.н., профессор Я.В. Бохман [5]. Традиции ленинградской-петербургской школы онкогинекологов передаются из поколений в поколения [5].

Солідные научные труды в различных областях онкологии и плодотворная практическая, педагогическая и общественная деятельность снискали ему всеобщее уважение и признание, а его имя сделали хорошо известным в широких кругах медицинской общественности страны и за рубежом.

Умер Александр Иванович Серебров 17 мая 1980 г. Похоронен на Комаровском кладбище в городе Санкт-Петербурге. В некрологе, опубликованном в связи с кончиной А.И. Сереброва, его ученики писали: «...Незаурядный талант ученого и организатора сочетались у Александра Ивановича Сереброва с глубокой принципиальностью, сердечной теплотой, готовностью всегда прийти на помощь и оказать поддержку. Все, кто знал Александра Ивановича Сереброва, навсегда сохраняют в своих сердцах светлую память о нем, и его ученики будут следовать его благородным принципам — верности долгу, делу, людям и непримиримости к недостаткам — и передавать их молодому поколению онкологов» [2].

В честь 130-летней годовщины со дня рождения академика Александра Ивановича Сереброва в Институте онкологии выпущена медаль, которая была вручена онкологам, внесшим вклад в развитие отечественной онкогинекологии, на XI международном онкологическом форуме «Белые ночи» в Санкт-Петербурге.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мозолевский Е. Футбольный марафон «Локомотива». Самарские известия. 2004. [Mozolevsky E. Lokomotiv's Football Marathon. Samara News. 2004 (In Rus)].
- Академик АМН СССР Александр Иванович Серебров. Вопросы онкологии. 1980; 26(9): 109-10. [Academician of the USSR Academy of Medical Sciences Alexander Ivanovich Serebrov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1980; 26(9):109-10 (In Rus)].
- Плисс Г.Б. Александр Иванович Серебров (к 120-летию со дня рождения). Вопросы онкологии. 2015; 61(4): 687-90. <https://cloud.aonw.ru/index.php/s/A99ocMPd2Gc4Be2> [Pliss G.B. Alexander Ivanovich Serebrov (on the 120th anniversary of his birth). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015; 61(4): 687-90.-URL: <https://cloud.aonw.ru/index.php/s/A99ocMPd2Gc4Be2> (In Rus)].
- Плисс Г.Б. Академик Александр Иванович Серебров. Забытые и возрожденные страницы прошлого. Вопросы онкологии. 2017; 63(5): 807-9. <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/784> [Pliss G.B. Academician Alexander Ivanovich Serebrov. Forgotten and revived pages of the past. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(5): 807-9-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/784> (In Rus)].
- Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Ленинградская петербургская школа онкогинекологии. СПб.: Эко-Вектор. 2020; 78. [Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., Berlev I.V. Leningradskaia St. Petersburg school of oncogynecology. St. Petersburg: Eco-Vector. 2020; 78 (In Rus)].
- История СЗГМУ им. И.И. Мечникова. СЗГМУ имени И.И. Мечникова. 2026.-URL: <https://szgmu.ru/rus/s/1/>. [History of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. The North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2026.-URL: <https://szgmu.ru/rus/s/1/> (In Rus)].
- Цвелев Ю.В., Тышкевич О.В. Гинекологи знаменитой «Обуховки». Журнал акушерства и женских болезней. 2009; LVIII(4): 100-6. <https://cyberleninka.ru/article/n/ginekologi-znamenitoy-obuhovki/viewer> [Tsvelev Yu.V., Tyshkevich O.V. Gynecologists of the famous "Obukhovka". *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009; LVIII(4): 100-6.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ginekologi-znamenitoy-obuhovki/viewer> (In Rus)].
- Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. Биомедицинский журнал. 2012. [Saint Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov. *Biomedical Journal*. 2012 (In Rus)].
- Никитина Г.Д., Агапова С.А., Мартынова, Седельникова З.С. Больница имени И.И. Мечникова и II Ленинградский медицинский институт во время Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. *Vivat Academia*. 2003; (66): 2. [Nikitina G.D., Agapova S.A., Martynova, Sedelnikova Z.S. I.I. Mechnikov Hospital and the II Leningrad Medical Institute during the Great Patriotic War of 1941-1945. *Vivat Academia*. 2003; (66): 2 (In Rus)].
- Беляев А.М., Семиглазов В.Ф., Багненко С.С., et al. Институт онкологии в годы Великой Отечественной войны. Посвящается 80-летию Великой Победы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 232-55. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-of-2350>. [Belyaev A.M., Semiglazov V.F., Bagnenko S.S., et al. Institute of Oncology during the Great Patriotic War. Dedicated to the 80th anniversary of the Great Victory. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 232-55. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-of-2350> (In Rus)].
- Серебров А.И. Рак шейки матки. Москва: Изд-во Акад. мед. наук СССР. (Л.: тип. «Кр. Пролетарий»). 1948; 292: 8(ил.). [Serebrov A.I. Cervical Cancer. Moscow: Publishing House of the USSR Academy of Medical Sciences. (Leningrad: type "Kr. Proletariy"). 1948; 292: 8(ill) (In Rus)].
- Брауде И.Л., Малиновский М.С., Серебров А.И. Неоперативная гинекология. Москва: Медгиз. 1957; 591: 8(ил.). [Braude I.L., Malinovsky M.S., Serebrov A.I. Non-operative gynecology. Moscow: Medgiz. 1957; 591: 8(ill) (In Rus)].
- Серебров А.И. Учебник гинекологии. Ленинград: Медгиз. 1957; 340(ил.). [Serebrov A.I. Textbook of Gynecology. Leningrad: Medgiz. 1957; 340(ill) (In Rus)].
- Серебров А.И. Оперативная онкогинекология. Акад. мед. наук СССР. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние. 1965; 223: 12(ил.). [Serebrov A.I. Operative oncogynecology. USSR Academy of Medical Sciences. Leningrad: Medicine. Leningrad Department. 1965; 223: 12(ill) (In Rus)].
- Серебров А.И. Рак матки. 2-е изд., доп. Ленинград: Медицина. Ленингр. Отделение. 1968; 326: 2(ил.). [Serebrov A.I. Cancer of the uterus. 2nd ed., suppl. Leningrad: Medicine. Leningrad branch. 1968; 326: 2(ill) (In Rus)].
- Семиотика и диагностика злокачественных опухолей. Под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние. 1970; 831: 5(ил.). [Semiotics and diagnostics of malignant tumors. Ed. by A.I. Serebrov, S.A. Kholdin. Leningrad: Medicine. Leningrad branch. 1970; 831: 5(ill) (In Rus)].
- Серебров А.И. Пути предупреждения рака. Москва: Знание. 1952; 32. [Serebrov A.I. Ways to Prevent Cancer. Moscow: Znanie. 1952; 32 (In Rus)].
- Серебров А.И. Профилактика злокачественных опухолей. Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние. 1962; 36. [Serebrov A.I. Prevention of Malignant Tumors. Leningrad: Medgiz. Leningrad branch. 1962; 36 (In Rus)].
- Блохин Н.Н., Орловский Л.В., Серебров А.И. Противораковая пропаганда. М.: Медицина. 1980; 184(ил.). [Blokhin N.N., Orlovsky L.V., Serebrov A.I. Anti-cancer propaganda. M.: Medicine. 1980; 184(ill) (In Rus)].
- Серебров А.И. Как предупредить раковые заболевания. Ленинград: Знание. 1968; 32. [Serebrov A.I. How to Prevent Cancer. Leningrad: Znanie. 1968; 32 (In Rus)].
- Серебров А.И. Профилактика рака. Москва: Знание. 1975; 64(ил.). [Serebrov A.I. Cancer Prevention. Moscow: Znanie. 1975; 64(ill) (In Rus)].

22. Серебров А.И., Мельников Р.А. Рак: проблемы предупреждения и лечения. Ленинград: Знание. 1982; 36. [Serebrov A.I., Melnikov R.A. Cancer: Problems of Prevention and Treatment. Leningrad: Znanie. 1982; 36 (In Rus)].
23. Окинчиц Л.Л. Оперативная гинекология. Ленинград; Москва: Биомедгиз. Ленингр. отд-ние. 1938. [Okinchits L.L. Operative Gynecology. Leningrad; Moscow: Biomedgiz. Leningrad branch. 1938 (In Rus)].
- Поступила в редакцию / Received / 18.11.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 16.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Елена Вилльевна Бахидзе / Elena V. Bakhidze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-8050>.

Адилия Феттеховна Урманчеева / Adiliya F. Urmancheeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.



БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» В 2025 ГОДУ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

1. Беляев А.М. Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии». № 6, с. 1225–1226.

ОТ РЕДАКЦИИ

2. Приветственное слово члена-корреспондента РАН, профессора Семиглазова В.Ф. № 3, с. 445–446.
3. Приветственное слово доктора медицинских наук Новика А.В. № 4, с. 695–696.
4. Приветственное слово доктора медицинских наук, профессора Новикова С.Н. № 5, с. 985–986.

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

5. Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отрадна Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Семина М.В., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Того А.В., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов. № 1, с. 8–16.
6. Омеляновский В.В., Агафонова Ю.А., Мухортова П.А., Горкавенко Ф.В., Комаров Ю.И., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д. Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики. № 4, с. 697–714.
7. Омеляновский В.В., Агафонова Ю.А., Хайруллин И.И., Хайлова Ж.В., Комаров Ю.И., Киргизов К.И., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка готовности национальной системы здравоохранения к внедрению ценностно-ориентированных моделей. № 6, с. 1227–1237.
8. Демидова И.А., Алексахина С.Н., Друй А.Е., Кекеева Т.В., Мартынов А.С., Третьякова Я.И., Фирсова Н.А., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Межлабораторный контроль качества тестирования мутаций в гене BRAF: опыт Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. № 6, с. 1238–1244.
9. Курносов И.А., Балахнин П.В., Гуляев Д.А., Субботина Д.Р., Малькевич В.И., Муравцева А.Л., Шмелев А.С., Чиркин В.Ю., Буровик И.А., Багненко С.С., Беляев А.М. Плоскодетекторная компьютерная томография: новые возможности нейронавигации в режиме реального времени при проведении стереотаксической биопсии новообразований головного мозга. № 6, с. 1245–1259.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

10. Аксенова И.А., Попова Н.В., Старинский В.В., Ходакова О.В., Сохибов С.У., Шахзадова А.О., Кучерявый А.А. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований среди детского населения в Российской Федерации. № 1, с. 54–71.

СТАТИСТИКА

11. Мерабишвили В.М., Урманчев А.Ф., Бахидзе Е.В., Ульрих Е.А., Сафронова К.В., Беляева А.В., Смирнова О.А., Яковлева М.Г., Трифанов Ю.Н., Колесникова Е.А., Берлев И.В. Злокачественные новообразования тела матки (C54): заболеваемость, смертность и выживаемость

больных в Северо-Западном федеральном округе России (популяционное исследование). № 1, с. 72–84.

12. Мерабишвили В.М., Демидов Л.В., Самойленко И.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи при злокачественной меланоме кожи (43) в России: однолетняя и пятилетняя выживаемость больных. Локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). № 4, с. 715–728.
13. Громов Д.Д., Курчатова П.А., Афиногенова О.А., Заярная М.А., Богданов М.А., Богданов Д.В., Дяченко А.А., Назарова Е.А., Потехина Е.Ф., Агаева А.В., Елизарова А.А., Буланов М.Е., Мелдо А.А., Чернина В.Ю., Валькова Л.Е., Верещагин М.Ю., Попов А.Л., Кудрявцев А.В., Гржибовский А.М., Гомболовский В.А., Вальков М.Ю. Неонкологические причины смерти у больных злокачественными новообразованиями: 15-летний популяционный анализ. № 4, с. 729–742.
14. Курчатова П.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Березин А.В., Вторая О.М., Вальков М.Ю. Время до начала хирургического лечения при раке желудка среди радикально прооперированных больных как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование. № 4, с. 743–752.
15. Мерабишвили В.М., Карачун А.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак желудка (C16). Распространенность, качество учета (популяционное исследование). № 6, с. 1260–1270.
16. Мухсинзод Н.А., Мухсинзод Г.М., Сатторов С.С., Турсунзод Р.А. Распространенность инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и патологии шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом. № 6, с. 1271–1280.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.

Клинические исследования

17. Николаева Т.И., Филиппов Э.В., Того А.В., Цапулина Е.Д., Сметанина В.С., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н., Афанасьева Л.Н. Эффективность использования ПЦР и NGS тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии. № 1, с. 91–99.
18. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И., Румянцев А.А., Афанасьева К.В. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». № 1, с. 100–108.
19. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Горина А.О., Яганова Т.С., Ульрих Д.Г. Промежуточные результаты исследования деэскалации адьювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы с поражением от одного до трех подмышечных лимфатических узлов. № 1, с. 109–116.
20. Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Зибзеева О.С. Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]-HYNIC-ПСМА. № 1, с. 117–127.
21. Крамынин Л.А., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Никулина Ю.А., Елхова С.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Волченок С.А., Добровольская Е.В., Колупаев Н.С., Колготина А.Г., Елисеева А.О., Семиглазова Т.Ю. Консолидирующая лучевая терапия в лечении первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. № 1, с. 128–135.

22. Дирикан О., Хусейни А.А., Хусейни Ф., Огузтузюн С. Прогностическое моделирование выживаемости пациентов с раком головного мозга с помощью передовых подходов к классификации на основе контролируемого машинного обучения (на английском языке). № 2, с. 344–352.
23. Брагина О.Д., Таширева Л.А., Чернов В.И., Лоос Д.М., Романова А.А., Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Паталяк С.В., Несынов А.А. Возможность детекции статуса HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы с использованием радиофармпрепарата на основе синтетического каркасного протеина ADAPT6. № 2, с. 353–359.
24. Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Ахметзянов Ф.Ш., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Подлужный Д.В. Панкреатодуоденальная резекция у лиц старческого возраста: ближайшие и отдаленные результаты. № 2, с. 360–372.
25. Перминова А.А., Ханевич М.Д., Коханенко Н.Ю., Манихас Г.М., Воробьев С.Л., Шестопалова Т.М. Применение Zinc-alpha-2-glycoprotein для дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы. № 2, с. 373–380.
26. Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Мартыанов А.С., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Детекция и молекулярная характеристика POLE-ассоциированных опухолей толстой кишки. № 2, с. 381–388.
27. Табагуа Т.Т., Криворотько П.В., Амиров Н.С., Левченко В.Е., Вычегжанина Е.П., Емельянов А.С., Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами после неoadъювантной терапии: сравнение отдаленных результатов при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов и при аксиллярной лимфаденэктомии при ycN0-статусе. № 3, с. 476–488.
28. Захарова М.А., Зикирходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Ефанов В.В., Найдина К.А. Изучение особенностей лимфообращения при узловой и отечной форме рака молочной железы с использованием флуоресцентного метода для оценки возможности применения методики определения сторожевого лимфатического узла. № 3, с. 489–498.
29. Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Целуйко А.И., Смирнова В.О., Криворотько П.В., Мортада В.В., Аполлонова В.С., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Исаева П.А., Кадырлеев Р.А., Денисова И.Э., Каспаров Б.С., Трофимова Т.Н., Семиглазов В.В., Багненко С.С. Обоснование необходимости установки клипсы после выполнения вакуум-аспирационной биопсии образований молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности. № 3, с. 499–508.
30. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Добров В.С., Карасев В.Е. Оценка эффективности применения оригинального метода профилактики экстрезии импланта при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы. № 3, с. 509–515.
31. Топузов Э.Э., Скворцов В.А., Орлова Р.В., Талышинский А.Э. Прогнозирование удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы с помощью машинного обучения: промежуточные результаты. № 3, с. 516–522.
32. Гуляева А.Э., Ким Е.А., Хайленко Д.В., Денчик Д.А., Петровский А.В. Послеоперационные инфекционные осложнения в реконструктивной хирургии опухолей молочной железы с применением эндопротезов. № 3, с. 523–531.
33. Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Яганова Т.С., Канаев С.В., Беляев А.М. Использование режимов умеренного и ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения. № 3, с. 532–541.
34. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., Хорошавина А.А., Горина А.О., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Канаев С.В., Беляев А.М. Эффективность и безопасность ускоренного частичного облучения молочной железы с помощью внутриканевой брахитерапии высокой мощности дозы у больных ранним раком молочной железы. № 3, с. 542–551.
35. Жильцова Е.К., Криворотько П.В., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Емельянов А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Амиров Н.С., Песочный Р.С., Мортада В.В., Комяхов А.В., Ерещенко С.С., Николаев К.С., Бондарчук Я.И., Левченко В.Е., Семиглазов В.Ф. Необходимость проведения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы. № 3, с. 552–557.
36. Коваленко Е.И., Титова Т.А., Жуликов Я.А., Федько В.А., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Артамонова Е.В. Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ + HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования. № 3, с. 558–566.
37. Еналдиева Д.А., Криворотько П.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Эффективность комбинации митомидина и препаратов платины в лечении BRCA1-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы. № 3, с. 567–580.
38. Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Гаджиева К.Р., Строганова А.М., Хорошилов М.В., Евдокимова Е.В., Новиков А.К., Петровский А.В., Денчик Д.А., Стилиди И.С., Шолохов В.Н., Янгирова Э.В., Артамонова Е.В. Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном BRCAmut раке молочной железы. № 3, с. 581–592.
39. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива у пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы I–III стадий. № 3, с. 593–603.
40. Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Попов Д.В., Иванюк М.А., Андреевская И.И., Данилова А.С., Строяковский Д.Л., Антонова Т.Г., Покатаев И.А., Евдокимов В.И., Федянин М.Ю., Соколов Н.Ю. Абемациклиб в реальной клинической практике адъювантной терапии HR+/HER2- рака молочной железы высокого риска: опыт якорных центров г. Москвы. № 3, с. 604–613.
41. Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Малыгин А.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павлова Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты. № 3, с. 614–622.

42. Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Раскин Г.А. Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение. № 3, с. 623–631.
43. Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Савченко П.А., Давыденко Б.Н., Балдуева И.А. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. № 4, с. 753–764.
44. Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., Азарова Е.А., Унгуриян В.М., Романов Д.С., Москаленко Р.В., Файзуллин Р.Р., Трофимова О.П., Демидов Л.В. Иммуноterapia в сочетании со стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени при метастатической уvealной меланоме: предварительные результаты исследования. № 4, с. 765–775.
45. Лядов К.В., Москаленко А.Н., Копычев Ю.Е., Хороненко Н.А., Марков Н.В., Лядов В.К. Селективная трансартериальная радиоэмболизация с изотопом иттрия-90 при метастатическом поражении печени: серия наблюдений. № 4, с. 776–781.
46. Анисимова А.В., Воробьева С.П., Манихас А.Г., Ершов В.А., Манихас Г.М., Топузов Э.Э. Механизм раннего лимфогенного метастазирования меланомы кожи. № 4, с. 782–788.
47. Новик А.В., Капуста К.Ю., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Орехов А.В., Васильев Е.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Бабошкина Л.С., Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Балдуева И.А. Анализ соответствия сигнатуры генов интерферона и экспрессии раково-тестикулярных генов у больных меланомой кожи (на английском языке). № 4, с. 789–798.
48. Киселева Е.П., Кудрявцев И.В., Рубинштейн А.А., Старикова Э.А., Мамедова Дж.Т., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Балдуева И.А. Особенности дифференцировки и поляризации Т-хелперов периферической крови у пациентов с первичной меланомой кожи. № 4, с. 799–809.
49. Синиченкова К.Ю., Панферова А.В., Абасов Р.Х., Гегелия Н.В., Сидоров И.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Друй А.Е. Молекулярно-генетические и клинические характеристики саркомы с абберацией гена BCOR у детей и подростков. № 4, с. 810–818.
50. Любимская Э.С., Бусько Е.А., Зиновьев Г.В., Шукин В.В., Гончарова А.Б., Козубова К.В., Гришко П.Ю., Савельева Л.М., Кадырлеев Р.А., Бусько Е.И., Чеминава А.А., Буровик И.А., Багненко С.С. Дифференциальная диагностика рецидивов сарком мягких тканей и послеоперационных изменений: сравнительный анализ эффективности контрастно-усиленного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. № 4, с. 819–831.
51. Служев М.И., Семиглазов В.В., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Шаронова Т.В., Кацуба К.Е., Малек А.В., Семиглазова Т.Ю. Применение плазмафереза в комбинации с первой линией лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» у пациентов с метастатическим колоректальным раком. № 4, с. 832–843.
52. Загиров Р.И., Трунин Ю.Ю., Серова Н.К., Сергеева Н.А., Галкин М.В., Пронин И.Н., Кузнецова А.С., Голанов А.В. Стереотаксическое облучение менингиом зрительного нерва в режиме гипотракционирования. № 5, с. 987–994.
53. Чугуев А.С., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даченко П.В. Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности. № 5, с. 995–1003.
54. Медведева К.Е., Гулидов И.А., Лемаева А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов. № 5, с. 1004–1012.
55. Чижова К.А., Гуляев Д.А., Чиркин В.Ю., Курносков И.А. Влияние объема резекции глиобластомы IDH-wildtype на выживаемость. № 5, с. 1013–1019.
56. Лемаева А.А., Гулидов И.А., Медведева К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Эффективность и безопасность протонной терапии при хордомах и хондросаркомах основания черепа: анализ трехлетних результатов. № 5, с. 1020–1028.
57. Козлов А.В., Таразов П.Г., Виноградова Ю.Н., Колесников Д.С., Демко А.Е., Корытова Л.И., Стаценко А.А., Бутримов А.С., Гранов Д.А. Резектабельный рак головки поджелудочной железы у больных с высоким хирургическим риском: регионарная химиотерапия в комбинации с облучением или операция? № 5, с. 1029–1038.
58. Ищанов Д.Г., Черных М.В., Иванов В.А., Петухов Е.А., Рыбаков Е.Г., Москаленко А.Н. Сравнение непосредственных результатов неoadъювантной дистанционной лучевой терапии больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное исследование с использованием псевдорандомизации. № 5, с. 1039–1049.
59. Новиков С.Н., Тюреева Е.И., Новиков Р.В., Самсонов Д.В., Гришко П.Ю., Гринкевич М.В., Карачун А.М., Ткаченко О.Б., Ткаченко Е.В., Мельник Ю.С., Шишканова Ю.П., Пономарева О.И., Литинский С.С., Кондратьев С.В., Служев М.И., Корнилов А.В., Сидорова А.Н., Олькина А.Ю., Зозуля А.Ю., Канаев С.В., Беляев А.М. Внутриволостная высокомоментная адаптивная брахитерапия в лечении низкорасположенных опухолей прямой кишки: вероятность достижения полного клинического ответа. № 5, с. 1050–1060.
60. Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Дудаев З.А. Токсические проявления при комплексном лечении больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования. № 5, с. 1061–1069.
61. Самарцева Е.Е., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Антипов Ф.Е., Кузнецов Н.О., Канаев С.В. Использование режима умеренного гипотракционирования дозы при облучении тазовых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива: предварительные результаты. № 5, с. 1070–1081.
62. Кузнецов Н.О., Новиков Р.В., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Ильин Н.Д., Гафтон И.Г., Мережко Ю.О., Антипов Ф.Е., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Канаев С.В. Эффективность и безопасность послеоперационной стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы (результаты длительного наблюдения). № 5, с. 1082–1090.
63. Карандашов В.К., Новиков Р.В., Круглова Е.С., Пономарева О.И., Буровик И.А., Тятков С.И., Кулиш А.В., Ляскович Г.А., Протошак В.В., Новиков С.Н. Роль промежностной имплантации парастатического спейсера в сохранении постлучевого эректильного статуса. № 5, с. 1091–1101.
64. Сычева И.В., Северская Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Комбинированное лечение позднего радиационного проктита III степени тяжести с применением формалина сниженной концентрации. № 5, с. 1102–1110.
65. Медведева А.А., Чернов В.И., Ларкина М.С., Зибзеева О.С., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Варвашина Р.Н., Безверхняя Е.А., Толмачев В.М., Орлов А.М. Новый ПСМА-направленный радиофармпрепарат для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. № 5, с. 1111–1123.

66. Иванова А.А., Рыжкова Д.В., Станжевский А.А., Санарова К.Е., Важенина Д.А., Майстренко А.Д., Артемов М.В., Майстренко Д.Н. Сравнительный анализ информативности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ в идентификации злокачественных опухолей и их метастазов. № 5, с. 1124–1134.
67. Станжевский А.А., Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Важенина Д.А., Одинцова Н.В., Чипига Л.А., Иванова А.А., Номоконова В.Б. Первый опыт проведения радионуклидной терапии с применением известных и инновационных радиофармацевтических лекарственных препаратов. № 5, с. 1135–1143.
68. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Степаненко В.Ф., Мусабаев И.Э., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка безопасности возрастающих активностей РФЛП 225Ac-ПСМА-617 для лечения пациентов с прогрессирующим после стандартных линий терапии метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. № 5, с. 1144–1151.
69. Василук В.Б., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Сыраева Г.И., Коваленко А.Л. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов апрепитанта при однократном приеме у здоровых добровольцев. № 6, с. 1281–1290.
70. Романчук О.В., Юкальчук Д.Ю., Жихорев Р.С., Перминова М.С., Белоногов С.Б., Антошкина М.И., Гармарник Т.В., Леушина Н.В., Россоха Е.И., Радюкова И.М., Аксарин А.А., Миронов О.В., Султанбаев А.В., Дергунов А.С. ORCHIDEA: ретроспективное исследование демографических, клинических характеристик и особенностей адъювантной терапии у пациентов с HR+ HER2- раком молочной железы II–III стадии в рутинной клинической практике. № 6, с. 1291–1300.
71. Беркут М.В., Семенова А.И., Новик А.В., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Шишаева Е.А., Носов А.К. Сравнительный анализ стандартного и расщепленного режимов введения цисплатина в рамках неoadъювантной химиотерапии рака мочевого пузыря. № 6, с. 1301–1312.
72. Кучевская О.А., Есаков Ю.С., Покатаев И.А., Туквадзе З.Г., Антонова Т.Г., Стативко О.А., Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Паркс С.А., Галкин В.Н., Шаталов В.Г., Куликова Е.А. Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование II фазы оценки эффективности индукционной химиоиммунотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. № 6, с. 1313–1323.
73. Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. Чрезротовой доступ в лечении рака полости рта различной степени глубины инвазии. № 6, с. 1324–1331.
74. Кульбакин Д.Е., Чернов В.И., Смолина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., Обходская Е.В., Обходский А.В., Цхай В.О., Родионов Е.О., Миллер С.В., Лаконкин В.С., Сачков В.И. Возможности диагностики рака верхних дыхательных путей с помощью мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта. Результаты одноцентрового исследования. № 6, с. 1332–1339.
75. Тамкович С.Н., Юнусова Н.В., Штам Т.А., Кондакова И.В., Чернышова А.Л. Уровень экзосомальных протеасом как перспективный маркер для дифференцирования больных с мастопатией и раком молочной железы методом «жидкостной биопсии». № 6, с. 1340–1350.
76. Козубова К.В., Бусько Е.А., Нестеров Д.В., Буровик И.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Филонова Э.С., Нестерова В.В., Балахнин П.В. Сравнительная оценка возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастированием в дифференциальной диагностике очагов печени у пациентов с колоректальным раком. № 6, с. 1351–1361.
77. Нестерова В.В., Нестеров Д.В., Буровик И.А., Багненко С.С., Балахнин П.В., Кулиш А.В., Гришко П.Ю., Шмелев А.С., Малькевич В.И., Загайнов Е.В., Карачун А.М., Бусько Е.А., Козубова К.В., Мамонтова А.С., Ярмолюк И.И. Методика КТ-артериогастроэнтерографии у больных с метастазами в печени с колоректальным раком после системной лекарственной терапии. № 6, с. 1362–1369.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.

Протоколы клинических исследований

78. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. № 4, с. 853–862.
79. Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. № 4, с. 863–873.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.

Экспериментальные исследования

80. Селых М.Т., Мохаммад Г.А. Влияние биосинтезированных и коммерческих наночастиц селена на клеточные линии A-498 и CaCo-2 (на английском языке). № 1, с. 85–90.
81. Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Федорос Е.И., Панченко А.В., Вон Ю.Д., Попович И.Г. Влияние применения полифенольной композиции ВР-С2 у облученных рыб *Danio rerio* на индуцированный канцерогенез печени у потомства второго поколения. № 2, с. 318–324.
82. Самкович Е.В., Бойко Э.В., Панова И.Е., Воробьев С.Л., Быховский А.А., Масиан Е.А. Экспериментально-морфологическое обоснование подходов к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы. № 2, с. 325–333.
83. Саитова Е.С., Загребин Ф.А., Мулкиджан Р.С., Преображенская Е.В., Симонова М.Е., Хамангаба А., Отраднова Е.А., Бубнов М.Г., Асадулаева К.А., Мартыненко Д.Е., Тюрин В.И., Мартянов А.С., Терина Д.М., Шестакова А.Д., Имянитов Е.Н. ALK, ROS1, RET и NTRK1-3 транслокации в опухолях с микросателлитной нестабильностью. № 2, с. 334–343.
84. Ляшенко И.С., Гончарова А.С., Шульга А.А., Ходалова Д.В., Головинов И.В., Галина А.В., Гурова С.В., Шатова Ю.С. Создание модели тройного негативного рака молочной железы с использованием фрагментов опухолей, полученных от пациентов, и изучение ее ответа на воздействие химиотерапевтическими препаратами. № 3, с. 447–455.
85. Абдо Е.А.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Галицына А.Б., Белохвостова А.С., Софийчук А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с ранним раком молочной железы. № 3, с. 456–466.
86. Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Бендерский Н.С., Шатова Ю.С., Черникова Е.Н., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Буров О.Н., Кит О.И. Новый индолный алкалоид, выделенный из белокорытника, с цитостатическими свойствами в отношении культур клеток рака молочной железы. № 3, с. 467–475.
87. Князева О.А., Киреева Е.А., Уразова А.И., Уразова С.И., Конкина И.Г. Антистрессовые и противоопухолевые свойства глюконоатов 3d-металлов на модели стрессового расстройства у мышей BALB/c с миеломой. № 4, с. 844–852.

88. Васильева О.А., Каданцева Е.Я., Гаранин А.Ю., Забегина Л.М., Суров Д.А., Малек А.В. Таргетная система доставки доксорубина в клетки рака яичников на основе внеклеточных везикул плазмы и ДНК-аптамеров. № 6, с. 1370–1379.
89. Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Круглов С.С. Фотодинамическая терапия с применением трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. № 6, с. 1380–1388.

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

90. Хоссейнимотлаг С.Н., Шакери А. Лучевая терапия при раке молочной железы пучками углеродных ионов с применением наночастиц тяжелых металлов: моделирование в среде GEANT4 (на английском языке). № 5, с. 1152–1161.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

91. Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Смирнова Н.В., Варанкина А.А., Наталенко С.А. Опухоли желудочно-кишечного тракта с признаками микросателлитной нестабильности: опыт одного центра. № 1, с. 143–154.
92. Полехин А.С., Филонов А.Л., Гапбаров А.Ч. Интервенционные радиологические вмешательства в диагностике и лечении опухоли Клатскина. № 1, с. 155–162.
93. Невольских А.А., Авдеев В.А., Зибиров Р.Ф., Михалева Ю.Ю., Белова Д.В., Почувев Т.П., Орехов И.А., Петров Л.О., Титова Л.Н., Гулидов И.А., Березовская Т.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки — опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба. № 1, с. 163–174.
94. Найдина К.А., Зирияходжаев А.Д., Аблицова Н.В., Мошурова М.В., Тимошкин В.О., Долгачева Д.В., Скрепцова Н.С., Махмудов А.А. Результаты консервативной терапии лечения капсулярной контрактуры II–III степени по Baker с помощью ботулинического токсина типа А. № 1, с. 175–181.
95. Безбородова Т.Ю., Танияшин С.В., Золотова С.В., Струнина Ю.В. Опыт комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного нерва с одновременным супра- и субтенториальным распространением. № 1, с. 182–191.
96. Жабина А.С., Абдулова Н.Х., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Егоренков В.В., Рянжина Р.А., Моисеенко В.М. Десятилетний опыт работы отделения централизованного разведения лекарственных препаратов в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологическом) имени Н.П. Напалкова. № 2, с. 402–408.
97. Крылышкин М.И., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Диль О.С., Трущук Ю.М., Марченко Е.С. Радикальная трахелэктомия: онкологические и репродуктивные результаты. Пятнадцатилетний опыт. № 2, с. 409–416.
98. Сарибекян Э.К., Зирияходжаев А.Д., Найдина К.А. Рак молочной железы на фоне имплантатов после ранее выполненной аугментационной маммопластики. Хирургические аспекты. № 3, с. 632–638.
99. Багдасарова Д.В., Леухина И.А., Коломейцева А.А., Кривобокова А.В., Корниенко А.Л., Артёмов Е.В., Болотина Л.В., Герасимов А.Н., Феденко А.А. Опыт применения алпелисиба в лечении больных гормоночувствительным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с PIK3CA-мутацией, в реальной клинической практике ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. № 3, с. 639–646.
100. Ткаченко Г.А., Каргальская И.Г., Обухова О.А., Кондратьева К.О., Шинкарев С.А. Опыт проведения психологических групповых занятий в онлайн-формате с больными раком молочной железы. № 3, с. 647–652.
101. Зиновьев Г.В., Эберт М.А., Бородулин А.В., Гафтон Г.И., Гафтон И.Г., Синячкин М.С., Салимова А.А., Гнеева Е.Г. Реконструкция сосудистого русла у пациентов с саркомами мягких тканей: опыт ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова. № 4, с. 889–895.
102. Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Сухих Е.С., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Селихова Е.А., Рыбова А.И. Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске. № 5, с. 1183–1190.
103. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б. Предварительные результаты проспективного одноцентрового обсервационного исследования эффективности и безопасности безоперационной стратегии «Watch & Wait» для больных раком прямой кишки. № 5, с. 1191–1196.
104. Лушников П.А., Старцева Ж.А., Поляков А.А., Арышева А.Е., Сухих Е.С., Пыжова И.Б., Великая В.В., Грибова О.В. Анализ изменчивости покрытия мишени и соблюдения толерантных доз при использовании фиксированного дозиметрического плана внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки. Опыт онкологического центра города Томска. № 5, с. 1197–1208.
105. Шкоденко О.Н., Кубышкина В.О., Мухадинов Я.А., Хурцев К.В., Койчурев А.А. Эффективность анастрозола, летрозоло и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ по данным реальной клинической практики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера. № 6, с. 1389–1402.
106. Расулов А.О., Стойко Ю.М., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р., Максименков А.В., Ботов А.В., Алишихов Ш.А., Расулов Р.А., Виноградов А.В. Минимально инвазивные реконструктивно-восстановительные технологии в хирургическом лечении больных дистальным раком прямой кишки. № 6, с. 1403–1413.
107. Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Антипова М.В., Русанов Д.С., Вавилова О.Г., Радионов Ю.В., Диникин М.С., Агапов М.Ю., Пелипась Ю.В., Гуляев Ю.А., Павелец М.К., Магомедова Ф.Г., Надеева А.А., Пруцкий В.Ю. Опыт применения дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии в практике онкологических учреждений при диагностике новообразований поджелудочной железы. № 6, с. 1414–1422.

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

108. Семиглазова Т.Ю., Аравийская Е.Р., Филоненко Е.В., Богатенков А.И., Гинтовт Е.А., Королева И.А., Круглова Л.С., Обухова О.А., Самцов А.В., Семиглазова Д.В., Степанова А.М., Ткаченко Е.В. I Санкт-Петербургский консенсус по косметологии у онкологических пациентов «Белые Ночи 2024». № 2, с. 389–397.
109. Орлова К.В., Самойленко И.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Семиглазова Т.Ю., Раджабова З.А.-Г., Зиновьев Г.В., Феденко А.А., Поляков А.П., Жукова Л.Г., Покатаев И.А., Утяшев И.А., Гайсина Е.А., Петкау В.В., Терян Р.А., Демидов Л.В. Резолюция по итогам экспертного совета «Возможности

терапии местнораспространенного базальноклеточного рака кожи препаратом “Сонидегиб”». № 4, с. 874–879.

110. Кекеева Т.В., Имянитов Е.Н., Демидова И.А., Друй А.Е., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С. Диагностика молекулярных нарушений при раке яичников. Позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. № 4, с. 880–888.

ДИСКУССИИ

111. Фомин И.Н., Коваленко С.П. Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке? № 1, с. 136–142.
112. Федянин М.Ю., Цуканов А.С. Письмо в редакцию о статье И.Н. Фомина и С.П. Коваленко «Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?». № 2, с. 398–401.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

113. Короткевич П.Е., Пивоварчик С.Н., Гуленко О.В., Саридзе Э.Х., Шумовец В.В., Андролойт И.Е. Клинический случай хирургического лечения функционирующей параганглиомы левого предсердия. № 1, с. 192–198.
114. Румянцева Д.И., Мамижев Э.М., Башмакова Я.П., Носов А.К. Клинический случай: Периоперационная флуоресцентная ICG-ангиография мочеточников у пациента с ортотопическим резервуаром после повторных стриктур уретероилеоанастомозов. № 1, с. 199–204.
115. Диникина Ю.В., Карсанова В.Э., Тошина Ю.К., Бараташвили Г.Г. Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом. № 1, с. 205–213.
116. Хама Ю., Татэ Э. Адаптивная высокодозная лучевая терапия для лечения местнораспространенного рака молочной железы с вовлечением аксиллярных лимфатических узлов после неудачной неоадьювантной химиотерапии (на английском языке). № 2, с. 417–420.
117. Маслова Д.А., Квашнин А.В., Латипова Д.Х., Новик А.В., Телетаева Г.М. Острая нейротоксичность как побочный эффект при использовании оксалиплатина у онкологических больных. № 2, с. 421–426.
118. Строкова Л.А., Багрей К.В., Грищенков А.С., Бехтерева И.А., Бикбов И.З. Редкий случай метастатического поражения семенного пузырька при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. № 2, с. 427–432.
119. Романцова О.М., Зеленова Е.Е., Алескерова Х.А., Ловенгер А.А., Хестанов Д.Б., Шарапова Е.В., Белишева Т.С., Михайлова Е.В., Варфоломеева С.Р. Агрессивная дерматофиброма с метастатическим поражением лимфатических узлов, легких, костей. Описание клинического случая. Литературный обзор. № 4, с. 896–905.
120. Комиссарова К.А., Измайлов Т.Р. Клинический случай абскопального эффекта у больного лимфомой Ходжкина при сочетании терапии ингибиторами контрольных точек и облучения. № 5, с. 1209–1214.
121. Конова А.М., Зорина Е.Ю., Скляр С.С., Данилов И.Н., Ульрих Е.А. Успешное лечение нейроэндокринного рака полости носа и придаточных пазух с обструкцией верхних дыхательных путей на фоне беременности: описание клинического случая. № 6, с. 1423–1427.
122. Родионов Е.О., Васильев Н.В., Миллер С.В., Фролова И.Г., Колмакова В.М., Анисеня И.И., Хакимов Х.И. Первично-множественная злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов на фоне нейрофиброматоза I типа (клиническое наблюдение). № 6, с. 1428–1434.

ОБОЗРЫ

123. Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Крутов А.А., Ткаченко Е.В., Филатова Л.В., Козьявин Н.А., Лавринович О.Е., Караваева Т.А., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Поздние осложнения лекарственного лечения рака молочной железы: остеопороз, кардиотоксичность, нарушения фертильности (Часть 2). № 1, с. 17–34.
124. Десятов М.О., Сергеева И.Г., Сидоров С.В., Боярский У.А., Федянин М.Ю., Филипенко М.Л. Молекулярные механизмы кожной токсичности ингибиторов EGFR. № 1, с. 35–44.
125. Васильев Н.В., Коцюрбий Е.А., Санникова А.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы. № 1, с. 45–53.
126. Панченко А.В., Попович И.Г., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенесших прекоцептивное облучение. Систематический обзор. № 2, с. 256–268.
127. Петрова А.А., Суворцева Н.С., Шевалгин А.А., Небежев А.А., Решетов И.В. Выбор метода оперативного доступа к средней зоне лицевого скелета при лечении злокачественных опухолей. № 2, с. 269–279.
128. Кулигина Е.Ш., Горгуль Ю.А., Янус Г.А., Баскина С.В., Белогубова Е.В., Венина А.Р., Беляев А.М., Того А.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Наследственный рак молочной железы и яичника: молекулярный патогенез и терапевтические мишени. № 2, с. 280–288.
129. Телетаева Г.М., Дегтярёва Е.А., Семиглазова Т.Ю., Бабошкина Л.С., Имянитов Е.Н. Современные подходы к лечению *KRAS*-мутированного метастатического колоректального рака: обзор литературы. № 2, с. 289–296.
130. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Мартыненко Д.Е., Ершова А.Н., Перевалова А.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Актуальные тенденции в поиске биомаркеров эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке. № 2, с. 297–305.
131. Виноградова Ю.Н., Козлова Д.В., Заславский Д.В., Таганов А.В., Ильин Н.В. Методы оценки кожных проявлений грибовидного микоза. № 4, с. 904–913.
132. Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Гусев А.В., Комаров Ю.И., Андрейченко А.Е. Использование машинного обучения для прогнозирования онкологических заболеваний на основе данных электронных медицинских карт: автоматизированный подход к скринингу. № 4, с. 914–926.
133. Косова А.Д., Сербун П.Г., Снетков П.П., Миронова Е.С., Морозкина С.Н., Балазовская С.М., Кветной И.М. Малые молекулы как перспективные регуляторы уровня сорцина при онкогенезе. № 4, с. 927–938.
134. Мартыанов А.С., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Портянко А.С., Того А.В., Имянитов Е.Н. Применение циркулирующих опухолевых РНК в жидкостной биопсии: ранняя первичная неинвазивная диагностика аденокарцином легкого. № 4, с. 939–948.
135. Старцев В.Ю., Кондратьев Г.В., Мальцев К.А. Метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы: роль доцетаксела в трехкомпонентной схеме терапии. № 4, с. 949–955.
136. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Липендина К.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность и общая мутационная опухолевая нагрузка как маркеры эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке. № 4, с. 956–966.

137. Альметева С.Ю., Титова О.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д. Деэскалация лучевой терапии у больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом в лимфатических узлах: систематический обзор. № 5, с. 1162–1172.
138. Блиганов П.И., Иванов В.А., Черных М.В. Частота развития радионекроза после проведения курса радиохимиотерапии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ. № 5, с. 1173–1172.
139. Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отрадная Е.А., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке предстательной железы: предиктивная значимость и роль в наследственной предрасположенности. № 6, с. 1435–1444.
140. Литвинова В.В., Солопова А.Е., Хабас Г.Н., Оводенко Д.Л. Дифференциальная диагностика сарком тела матки на предоперационном этапе: актуальные вопросы и трудности. № 6, с. 1445–1460.
141. Даренская А.Д., Медведева Б.М., Геворкян Т.Г. Текстурированный анализ МР-изображений в диагностике гепатоцеллюлярного рака, реалити и перспективы (обзор литературы). № 6, с. 1461–1476.
142. Кабирова Д.Т., Липская И.Л., Прохоров Г.Г., Буруков И.А., Левченко Е.В. Криоабляция опухолей легкого — современный взгляд на проблему. № 6, 1477–1489.

ЛЕКЦИИ по ОНКОЛОГИИ

143. Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В. Особые гистологические типы рака молочной железы. Благоприятный прогноз. № 3, с. 653–670.
144. Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В.

Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз. № 3, с. 671–683.

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

145. Беляев А.М., Багненко С.С., Семиглазов В.Ф., Киричук С.В., Стуков А.Н., Гуляев А.В., Новиков С.Н., Бахидзе Е.В., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.В., Устинов Н.С., Филковская М.Н., Семиглазова Т.Ю. Институт онкологии в годы Великой Отечественной войны. Посвящается 80-летию Великой Победы. № 2, с. 232–255.
146. Раджабова З.А.-Г. История развития направления лечения опухолей головы и шеи. (100-летию со дня рождения Роберта Ивановича Вагнера посвящается). № 4, с. 967–975.

ЮБИЛЕИ

147. Профессор Георгий Иванович Гафтон (к 75-летию со дня рождения). № 2, с. 433–434.
148. Академик Мамед Джавадович Алиев (к 70-летию со дня рождения), № 2, с. 435–436.
149. Елена Михайловна Франциянц (к 70-летию со дня рождения). № 5, с. 1215–1216.
150. Елена Юрьевна Златник (к 70-летию со дня рождения). № 6, с. 1490–1491.

УКАЗАТЕЛИ

151. Библиографический указатель статей, опубликованных в 2024 году. № 1, с. 214–219.
152. Именной указатель. № 1, с. 219–223.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на библиографический указатель)

- | | | |
|---|--|----------------------------------|
| АБАСОВ Р.Х. 49 | БЕЗВЕРХНЯЯ Е.А. 65 | ВЛАСОВ О.А. 60 |
| АБДО Е.А.А. 85 | БЕЛОВА Д.В. 93 | ВОЛКОВ Н.М. 96 |
| АБДУЛЛАЕВА Ш.Р. 41, 123 | БЕЛОГУБОВА Е.В. 128 | ВОЛЧЁНКОВ С.А. 21 |
| АБДУЛОЕВА Н.Х. 96 | БЕЛОНОГОВ С.Б. 70 | ВОН Ю.Д. 81 |
| АБЛИЦОВА Н.В. 94 | БЕЛОХВОСТОВА А.С. 85 | ВОРОБЬЕВ С.Л. 25, 82 |
| АВДЕЕНКО В.А. 93 | БЕЛЫШЕВА Т.С. 119 | ВОРОБЬЕВА С.П. 46 |
| АГАЕВА А.В. 13 | БЕЛЯЕВ А.М. 1, 9, 12, 15, 33, 34, 41, 59, 128, 145 | ВОСТРИКОВА М.А. 23 |
| АГАПОВ М.Ю. 107 | БЕЛЯЕВА А.В. 11 | ВТОРАЯ О.М. 14 |
| АГАФОНОВА Ю.А. 6, 7 | БЕЛЯК Н.П. 91 | ВТОРУШИН С.В. 125 |
| АЗАРОВА Е.А. 44 | БЕНДЕРСКИЙ Н.С. 86 | ВЫЧЕГЖАНИНА Е.П. 27 |
| АКСАРИН А.А. 70 | БЕРЕЗИН А.В. 14 | ГАВРИЛОВ Д.В. 132 |
| АКСЕНОВА И.А. 10 | БЕРЕЗОВСКАЯ Т.П. 93 | ГАДЖИЕВА К.Р. 38 |
| АКУЛОВА И.А. 19, 33, 34, 41 | БЕРКУТ М.В. 71 | ГАЙСИНА Е.А. 109 |
| АЛЕКСАХИНА С.Н. 5, 8, 26, 130, 136, 139 | БЕРЛЕВ И.В. 11 | ГАЛИН А.П. 41 |
| АЛЕКСЕЕВА Ю.В. 51, 123 | БЕХТЕРЕВА И.А. 118 | ГАЛИНА А.В. 84 |
| АЛЕСКЕРОВА Х.А. 119 | БИКБОВ И.З. 118 | ГАЛИЦЫНА А.Б. 85 |
| АЛИЕВ М.Д. 148 (О НЕМ) | БЛИГАНОВ П.И. 138 | ГАЛКИН В.Н. 72 |
| АЛИЕВ В.А. 60 | БОГАТЕНКОВ А.И. 108 | ГАЛКИН М.В. 52 |
| АЛИШИХОВ Ш.А. 106 | БОГДАНОВ Д.В. 13, 14 | ГАПБАРОВ А.Ч. 92 |
| АЛЬМЕТЕВА С.Ю. 137 | БОГДАНОВ М.А. 13 | ГАРАНИН А.Ю. 88 |
| АМИРОВ Н.С. 27, 29, 35 | БОЙКО А.А. 73 | ГАРБУКОВ Е.Ю. 23 |
| АНДРЕЙЧЕНКО А.Е. 132 | БОЙКО Э.В. 82 | ГАРМАРНИК Т.В. 70 |
| АНДРЕЯШКИНА И.И. 40 | БОЛОТИНА Л.В. 99 | ГАФТОН Г.И. 62, 101, 147 (О НЕМ) |
| АНДРОЛОЙТЬ И.Е. 113 | БОНДАРЧУК Я.И. 35 | ГАФТОН И.Г. 101 |
| АНДРОСОВА А.В. 91 | БОРОДУЛИН А.В. 101 | ГВОЗДАРЕВ С.И. 41 |
| АНИСЕНЯ И.И. 122 | БОТОВ А.В. 106 | ГЕВОРКЯН Т.Г. 141 |
| АНИСИМОВ В.Н. 81 | БОЯРСКИЙ У.А. 124 | ГЕГЕЛИЯ Н.В. 49 |
| АНИСИМОВА А.В. 46 | БРАГИНА О.Д. 20, 23 | ГЕРАСИМОВ А.Н. 99 |
| АНТИПОВ Ф.Е. 61, 62 | БРИШ Н.А. 51, 123 | ГЕРАСИМОВ В.А. 53 |
| АНТИПОВА М.В. 107 | БРЯНЦЕВА Ж.В. 19, 33, 34, 41 | ГИГОЛАЕВА Л.П. 35, 37 |
| АНТОНОВА Т.Г. 40, 72 | БУБНОВ М.Г. 83 | ГИНТОВТ Е.А. 108 |
| АНТОШКИНА М.И. 70 | БУЛАНОВ М.Е. 13 | ГЛУЗМАН М.И. 41, 42 |
| АПОЛЛОНОВА В.С. 29 | БУРОВ О.Н. 86 | ГНЕЕВА Е.Г. 101 |
| АРАВИЙСКАЯ Е.Р. 108 | БУРОВИК И.А. 9, 50, 63, 76, 77, 142 | ГНЕННАЯ Н.В. 86 |
| АРТАМОНОВА Е.В. 36, 38 | БУСЬКО Е.А. 29, 50, 76, 77 | ГОЛАНОВ А.В. 52 |
| АРТЕМОВ М.В. 66 | БУСЬКО Е.И. 50 | ГОЛОВИНОВ И.В. 84 |
| АРТЁМОВА Е.В. 99 | БУТРИМОВА А.С. 57 | ГОМБОЛЕВСКИЙ В.А. 13 |
| АРЫШЕВА А.Е. 104 | БЫХОВСКИЙ А.А. 82 | ГОНЧАРОВА А.Б. 50 |
| АСАДУЛЛАЕВА К.А. 83 | ВАВИЛОВА О.Г. 107 | ГОНЧАРОВА А.С. 84 |
| АФАНАСЬЕВА К.В. 18 | ВАЖЕНИНА Д.А. 66, 67 | ГОРГУЛЬ Ю.А. 128 |
| АФАНАСЬЕВА Л.Н. 17 | ВАЛУЕВА С.В. 89 | ГОРИНА А.О. 19, 34 |
| АФИНОГЕНОВА О.А. 13 | ВАЛЬКОВ М.Ю. 13, 14 | ГОРКАВЕНКО Ф.В. 6 |
| АХМЕТЗЯНОВ Ф.Ш. 24 | ВАЛЬКОВА Л.Е. 13 | ГОТОВЧИКОВА М.Ю. 61, 62 |
| БАБОШКИНА Л.С. 47, 129 | ВАРАНКИНА А.А. 91 | ГРАНОВ Д.А. 57 |
| БАГДАСАРОВА Д.В. 99 | ВАРВАШЕНЯ Р.Н. 65 | ГРЕЧУХИНА К.С. 40 |
| БАГНЕНКО С.С. 9, 29, 50, 76, 77, 145 | ВАРФОЛОМЕЕВА С.Р. 119 | ГРЖИБОВСКИЙ А.М. 13 |
| БАГРЕЙ К.В. 118 | ВАСИЛЬЕВ Е.В. 47 | ГРИБОВА О.В. 102, 104 |
| БАЛАЗОВСКАЯ С.М. 133 | ВАСИЛЬЕВ Н.В. 122, 125 | ГРИВЦОВА Л.Ю. 85 |
| БАЛАХНИН П.В. 9, 76, 77 | ВАСИЛЬЕВА О.А. 88 | ГРИНКЕВИЧ М.В. 59 |
| БАЛДУЕВА И.А. 43, 47, 48 | ВАСИЛЮК В.Б. 69 | ГРИШКО П.Ю. 50, 59, 77 |
| БАРАТАШВИЛИ Г.Г. 115 | ВЕЛИКАЯ В.В. 102, 104 | ГРИЩЕНКОВ А.С. 118 |
| БАРСУКОВ Ю.А. 60 | ВЕНИНА А.Р. 128 | ГРОМОВ Д.Д. 13 |
| БАСКИНА С.В. 128 | ВЕРВЕДА А.Б. 69 | ГУЛЕНКО О.В. 113 |
| БАХИДЗЕ Е.В. 11, 145 | ВЕРЕЩАГИН М.Ю. 13 | ГУЛИДОВ И.А. 54, 56, 93 |
| БАШМАКОВА Я.П. 114 | ВИНОГРАДОВ А.В. 106 | ГУЛЯЕВ А.В. 145 |
| БЕЗБОРОДОВА Т.Ю. 95 | ВИНОГРАДОВА Ю.Н. 57, 131 | ГУЛЯЕВ Д.А. 9, 55 |

- ГУЛЯЕВ Ю.А. 107
 ГУЛЯЕВА А.Э. 32
 ГУРОВА С.В. 84
 ГУСЕВ А.В. 132
 ДАВЫДЕНКО Б.Н. 43
 ДАНИЛОВ И.Н. 121
 ДАНИЛОВА А.Б. 43, 47, 89
 ДАНИЛОВА А.С. 40
 ДАРЕНСКАЯ А.Д. 141
 ДАЦЕНКО П.В. 53
 ДЕГТЯРЁВА Е.А. 129
 ДЕМИДОВ Л.В. 12, 44, 109
 ДЕМИДОВА И.А. 8, 110
 ДЕМКО А.Е. 57
 ДЕНИСОВА И.Э. 29
 ДЕНЧИК Д.А. 32, 38
 ДЕРГУНОВ А.С. 70
 ДЕСЯТОВ М.О. 124
 ДИЛЬ О.С. 97
 ДИНИКИН М.С. 107
 ДИНИКИНА Ю.В. 115
 ДИРИКАН О. 22
 ДОБРОВ В.С. 30
 ДОБРОВОЛЬСКАЯ Е.В. 21
 ДОЛГАЛЕВА М.И. 41
 ДОЛГАЧЕВА Д.В. 94
 ДОНСКИХ Р.В. 37
 ДРУЙ А.Е. 8, 49, 110
 ДУДАЕВ З.А. 60
 ДЯЧЕНКО А.А. 13
 ЕВДОКИМОВ В.И. 40
 ЕВДОКИМОВА Е.В. 38
 ЕГОРЕНКОВ В.В. 96
 ЕГОРОВ В.И. 24
 ЕЛИЗАРОВА А.А. 13
 ЕЛИСЕЕВА А.О. 21
 ЕЛХОВА С.С. 21
 ЕМЕЛЬЯНОВ А.С. 19, 27, 29, 33, 34, 35
 ЕНАЛДИЕВА Д.А. 35, 37
 ЕРЕЩЕНКО С.С. 29, 35
 ЕРМАК А.Д. 132
 ЕРШОВ В.А. 46
 ЕРШОВА А.Н. 26, 130, 136
 ЕСАКОВ Ю.С. 72
 ЕФАНОВ В.В. 28
 ЕФРЕМОВА Н.А. 43
 ЖАБИНА А.С. 96
 ЖИЛЬЦОВА Е.К. 35, 37
 ЖИХОРОВ Р.С. 70
 ЖУКОВА Л.Г. 40, 109
 ЖУЛИКОВ Я.А. 36, 38
 ЗАБЕГИНА Л.М. 88
 ЗАГАЙНОВ Е.В. 77
 ЗАГИРОВ Р.И. 52
 ЗАГРЕБИН Ф.А. 83
 ЗАСЛАВСКИЙ Д.В. 131
 ЗАХАРОВА М.А. 28
 ЗАЯРНАЯ М.А. 13
 ЗВЕРЬКОВА А.А. 21
 ЗЕБЗЕЕВА О.С. 20, 65
 ЗЕЛЕНОВА Е.Е. 119
 ЗЕЛЬЧАН Р.В. 20, 65
 ЗИБИРОВ Р.Ф. 93
 ЗИКРИЯХОДЖАЕВ А.Д. 28, 94, 98
 ЗИНОВЬЕВ Г.В. 50, 101, 109
 ЗЛАТНИК Е.Ю. 86, 150 (О НЕЙ)
 ЗОЗУЛЯ А.Ю. 59
 ЗОЛотова С.В. 95
 ЗОРИНА Е.Ю. 121
 ЗУБАРЕВА Е.Ю. 41
 ЗЮЗГИН И.С. 21
 ИВАНОВ В.А. 58, 138
 ИВАНОВ С.А. 7, 54, 56, 64, 68, 85, 93
 ИВАНОВА А.А. 66, 67
 ИВАНЮК М.А. 40
 ИЕВЛЕВА А.Г. 5, 26, 130, 136, 139
 ИЗМАЙЛОВ Т.Р. 120
 ИЛЬИН Н.В. 131
 ИЛЬИН Н.Д. 61, 62
 ИМЯНИТОВ Е.Н. 5, 8, 17, 26, 37, 83, 110, 128, 129, 130, 134, 136, 139
 ИСАЕВА П.А. 29
 ИСМАГИЛОВ А.Х. 30
 ИШМАТОВА И.В. 21
 ИЩАНОВ Д.Г. 58
 КАБИРОВА Д.Т. 142
 КАДАНЦЕВА Е.Я. 88
 КАДЫРЛЕЕВ Р.А. 29, 50, 76
 КАМАЛЕТДИНОВ И.Ф. 30
 КАНАЕВ С.В. 33, 34, 59, 61, 62
 КАПРИН А.Д. 6, 7, 53, 54, 56, 64, 68, 85, 93, 137
 КАПУСТА К.Ю. 47
 КАРАВАЕВА Т.А. 123
 КАРАНДАШОВ В.К. 63
 КАРАСЕВ В.Е. 30
 КАРАЧУН А.М. 15, 59, 77, 103
 КАРГАЛЬСКАЯ И.Г. 100
 КАРИЦКИЙ А.П. 78, 79
 КАРПЕНКО А.В. 73
 КАРСАНОВА В.Э. 115
 КАСПАРОВ Б.С. 29, 41, 123
 КАЦУБА К.Е. 51
 КАШИНЦЕВ А.А. 107
 КАШКО К.А. 5
 КВАШНИН А.В. 117
 КВЕТНОЙ И.М. 133
 КЕКЕЕВА Т.В. 8, 110
 КИМ Е.А. 32
 КИРГИЗОВ К.И. 7
 КИРЕЕВА Е.А. 87
 КИРИЧУК С.В. 145
 КИСЕЛЕВА Е.П. 48
 КИТ О.И. 86
 КЛИМЕНКО В.В. 41
 КНЯЗЕВ Р.И. 18
 КНЯЗЕВА О.А. 87
 КОБЫШЕВА М.С. 143, 144
 КОВАЛЕНКО А.Л. 69
 КОВАЛЕНКО Е.И. 36, 38
 КОВАЛЕНКО С.П. 111
 КОЗЛОВ А.В. 57
 КОЗЛОВА Д.В. 131
 КОЗУБОВА К.В. 29, 50, 76, 77
 КОЗЯВИН Н.А. 123
 КОЙЧУЕВ А.А. 105
 КОЛГОТИНА А.Г. 21
 КОЛЕСНИКОВ Д.С. 57
 КОЛЕСНИКОВА Е.А. 11
 КОЛМАКОВА В.М. 122
 КОЛОМЕЙЦЕВА А.А. 99
 КОЛУПАЕВ Н.С. 21
 КОЛЯДИНА И.В. 39
 КОМАРОВ Ю.И. 6, 7, 132
 КОМИССАРОВА К.А. 120
 КОМЯХОВ А.В. 35
 КОНДАКОВА И.В. 75
 КОНДРАТЬЕВ Г.В. 135
 КОНДРАТЬЕВ С.В. 51, 59
 КОНДРАТЬЕВА К.О. 100
 КОНКИНА И.Г. 87
 КОНОВА А.М. 121
 КОНОВАЛОВ Д.М. 49
 КОПЫЧЕВ Ю.Е. 45
 КОРНИЕЦКАЯ А.Л. 99
 КОРНИЛОВ А.В. 59
 КОРОЛЕВА И.А. 108
 КОРОТКЕВИЧ П.Е. 113
 КОРЫТОВА Л.И. 57
 КОСОВА А.Д. 133
 КОТЕЛЬНИКОВ А.Г. 24
 КОХАНЕНКО Н.Ю. 25, 107
 КОЦОРБИЙ Е.А. 125
 КОЧЕТОВА Т.Ю. 68
 КРАМЫНИН Л.А. 21
 КРАХМАЛЬ Н.В. 125
 КРЖИВИЦКИЙ П.И. 27, 34
 КРИВОБОКОВА А.В. 99
 КРИВОРОТЬКО П.В. 19, 27, 29, 33, 34, 35, 37, 41, 123
 КРУГЛОВ С.С. 89
 КРУГЛОВА Е.С. 63
 КРУГЛОВА Л.С. 108
 КРУТОВ А.А. 123
 КРЫЛОВ В.В. 68
 КРЫЛЫШКИН М.И. 97
 КРЮКОВА Н.В. 41
 КУБЫШКИНА В.О. 105
 КУДАЙБЕРГЕНОВА А.Г. 143, 144, 145
 КУДАШКИН Н.Е. 24
 КУДЛАЙ Д.А. 39
 КУДРЯВЦЕВ А.В. 13
 КУДРЯВЦЕВ И.В. 48
 КУДРЯШОВА Т.И. 123
 КУЗНЕЦОВ Н.О. 61, 62
 КУЗНЕЦОВА А.С. 52
 КУЗЬМИНА Е.С. 72
 КУЛЕВА С.А. 78, 79

- КУЛИГИНА Е.Ш. 5, 26, 128, 134, 139
КУЛИКОВ А.Э. 106
КУЛИКОВА Е.А. 72
КУЛИШ А.В. 63, 77
КУЛЬБАКИН Д.Е. 74
КУРНОСОВ И.А. 9, 55
КУРЧАТОВ П.А. 13, 14
КУТУКОВА С.И. 91
КУЧЕВСКАЯ О.А. 72
КУЧЕРЯВЫЙ А.А. 10
ЛАВРИНОВИЧ О.Е. 78, 79, 123
ЛАКОНКИН В.С. 74
ЛАРКИНА М.С. 65
ЛАТИПОВА Д.Х. 47, 51, 71, 117
ЛЕВЧЕНКО В.Е. 27, 35
ЛЕВЧЕНКО Е.В. 142
ЛЕМАЕВА А.А. 54, 56
ЛЕУХИНА И.А. 99
ЛЕУШИНА Н.В. 70
ЛИПЕНДИНА К.А. 136
ЛИПСКАЯ И.Л. 142
ЛИТВИНОВ Д.В. 49
ЛИТВИНОВА В.В. 140
ЛИТИНСКИЙ С.С. 59
ЛОВЕНГЕР А.А. 119
ЛЮОС Д.М. 23
ЛУШНИКОВА П.А. 104
ЛЮБИМСКАЯ Э.С. 29, 50
ЛЯДОВ В.К. 45
ЛЯДОВ К.В. 45
ЛЯДОВА М.А. 72
ЛЯСОВИЧ Г.А. 63
ЛЯШЕНКО И.С. 84
ЛЯЩЕНКО В.А. 123
МАГОМЕДОВА З.Р. 44
МАГОМЕДОВА Ф.Г. 107
МАДЪЯРОВ Ж.М. 106
МАЙСТРЕНКО А.Д. 66
МАЙСТРЕНКО Д.Н. 66, 67
МАКСИМЕНКОВ А.В. 106
МАЛЕК А.В. 51, 88
МАЛЫГИН А.Ю. 41
МАЛЬКЕВИЧ В.И. 9, 77
МАЛЬЦЕВ К.А. 135
МАМЕДЛИ З.З. 60
МАМЕДОВА ДЖ.Т. 48
МАМИЖЕВ Э.М. 114
МАМОНТОВА А.С. 77
МАНИХАС А.Г. 46
МАНИХАС Г.М. 25, 46
МАРКОВ Н.В. 45
МАРТЫНЕНКО Д.Е. 26, 83, 130, 136
МАРТЬЯНОВ А.С. 8, 26, 83, 134
МАРЧЕНКО Е.С. 97
МАСИАН Е.А. 82
МАСЛОВА Д.А. 117
МАХМУДОВ А.А. 94
МЕДВЕДЕВА А.А. 20, 65
МЕДВЕДЕВА К.Е. 54, 56
МЕДВЕДЕВА Б.М. 141
МЕЖЕВОВА И.В. 86
МЕЛДО А.А. 13
МЕЛЬНИК Ю.С. 59, 61, 62
МЕНЬШИКОВ К.В. 39
МЕРАБИШВИЛИ В.М. 11, 12, 15
МЕРЕЖКО Ю.О. 61, 62
МИЗГИРЕВ И.В. 81
МИЛЛЕР С.В. 74, 122
МИРОНОВ О.В. 70
МИРОНОВА Е.С. 133
МИХАЙЛОВА Е.В. 119
МИХАЛЕВА Ю.Ю. 93
МИХАСЬКОВА Н.С. 143, 144
МОИСЕЕНКО А.Б. 103
МОИСЕЕНКО В.М. 96
МОИСЕЕНКО Ф.В. 96
МОЛЧАНОВ О.Е. 67
МОРОЗКИНА С.Н. 133
МОРОЗОВА П.Ю. 89
МОРТАДА В.В. 29, 35
МОСКАЛЕНКО Р.В. 44
МОСКАЛЕНКО А.Н. 45, 58
МОТАЛКИНА М.С. 21
МОХАММАД Г.А. 80
МОШУРОВА М.В. 94
МУДУНОВ А.М. 109
МУЛКИДЖАН Р.С. 83
МУРАВЦЕВА А.Л. 9
МУСАБАЕВ И.Э. 68
МУСИН Ш.И. 39
МУХАДИНОВ Я.А. 105
МУХОРТОВА П.А. 6
МУХСИНЗОДА Г.М. 16
МУХСИНЗОДА Н.А. 16
НАДЕЕВА А.А. 107
НАЗАРОВА В.В. 44, 109
НАЗАРОВА Е.А. 13
НАЙДИНА К.А. 28, 94, 98
НАСРЕТДИНОВ А.Ф. 39
НАТАЛЕНКО С.А. 91
НЕБЕЖЕВ А.А. 127
НЕВОЛЬСКИХ А.А. 93
НЕСТЕРОВ Д.В. 76, 77
НЕСТЕРОВА В.В. 76, 77
НЕСЫНОВ А.А. 23
НЕХАЕВА Т.Л. 43, 47, 48
НИКИТИНА А.С. 5
НИКОЛАЕВ К.С. 35
НИКОЛАЕВА О.М. 73
НИКОЛАЕВА Т.И. 17
НИКУЛИНА Ю.А. 21
НОВИК А.В. 3, 43, 47, 48, 51, 71, 117
НОВИКОВ А.К. 38
НОВИКОВ В.А. 102
НОВИКОВ Р.В. 59, 61, 62, 63
НОВИКОВ С.Н. 4, 19, 27, 33, 34, 41, 59, 61, 62, 63, 145
НОВИКОВА И.А. 86
НОВИЦКИЙ Р.Э. 132
НОВИЧКОВА Г.А. 49
НОМОКОНОВА В.Б. 67
НОСОВ А.К. 71, 114
ОБУХОВА О.А. 100, 108
ОБХОДСКАЯ Е.В. 74
ОБХОДСКИЙ А.В. 74
ОВОДЕНКО Д.Л. 140
ОГУЗТУЗЮН С. 22
ОДИНЦОВА М.В. 67
ОЛЬКИНА А.Ю. 59
ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ В.В. 6, 7
ОРЕХОВ И.А. 93
ОРЕХОВ А.В. 47
ОРЛОВ А.М. 65
ОРЛОВА К.В. 44, 109
ОРЛОВА Р.В. 31, 41, 42, 91
ОТРАДНОВА Е.А. 5, 83, 139
ПАВЕЛЕЦ К.В. 107
ПАВЕЛЕЦ М.К. 107
ПАВЛОВА Е.М. 41
ПАНОВА И.Е. 82
ПАНФЕРОВА А.В. 49
ПАНЧЕНКО А.В. 81, 89, 126
ПАРТС С.А. 72
ПАТАЛЯК С.В. 23
ПАТЮТКО Ю.И. 24
ПЕЛИПАСЬ Ю.В. 107
ПЕРЕВАЛОВА А.А. 130
ПЕРМИНОВА М.С. 70
ПЕРМИНОВА А.А. 25
ПЕСОЦКИЙ Р.С. 35
ПЕТЕНКО Н.Н. 109
ПЕТКАУ В.В. 109
ПЕТРОВ Л.О. 93
ПЕТРОВА А.А. 127
ПЕТРОВСКИЙ А.В. 32, 36, 38
ПЕТУХОВ Е.А. 58
ПИВОВАРЧИК С.Н. 113
ПИГАРЕВ С.Е. 126
ПОДЛУЖНЫЙ Д.В. 24
ПОКАТАЕВ И.А. 40, 72, 109
ПОЛЕХИН А.С. 92
ПОЛЯКОВ А.Н. 24
ПОЛЯКОВ А.А. 104
ПОЛЯКОВ А.П. 109
ПОНАСЕНКО О.И. 41, 123, 143, 144
ПОНОМАРЕВА О.И. 59, 61, 62, 63
ПОПОВ А.Л. 13
ПОПОВ Д.В. 40
ПОПОВА Н.В. 10
ПОПОВИЧ И.Г. 81, 126
ПОРТЯНКО А.С. 134
ПОТЕХИНА Е.Ф. 13, 14
ПОЧУЕВ Т.П. 93
ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ Е.В. 83
ПРОНИН И.Н. 52
ПРОТАСОВА А.Э. 41
ПРОТОЩАК В.В. 63

- ПРОХОРОВ Г.Г. 142
 ПРУЦКИЙ В.Ю. 107
 ПЫЖОВА И.Б. 104
 РАДЖАБОВА З.А.-Г. 109, 146
 РАДИОНОВ Ю.В. 107
 РАДЮКОВА И.М. 70
 РАСКИН Г.А. 42, 91
 РАСУЛОВ А.О. 106
 РАСУЛОВ З.Р. 106
 РАСУЛОВ Р.А. 106
 РЕШЕТОВ И.В. 127
 РОДИОНОВ Е.О. 74, 122
 РОМАНОВ Д.С. 44
 РОМАНОВА А.А. 23
 РОМАНЦОВА О.М. 119
 РОМАНЧУК О.В. 70
 РОССОХА Е.И. 70
 РУБИНШТЕЙН А.А. 48
 РУМЯНЦЕВ А.А. 18
 РУМЯНЦЕВА Д.И. 114
 РУСАНОВ Д.С. 107
 РЫБАКОВ Е.Г. 58
 РЫБИНА А.Н. 20, 65
 РЫЖКОВА Д.В. 66
 РЯБОВА А.И. 102
 РЯНЖИНА Р.А. 96
 САВЕЛЬЕВА Л.М. 50
 САВЧЕНКО П.А. 43
 САИТОВА Е.С. 83
 САЛИМОВА А.А. 101
 САМАРЦЕВА Е.Е. 61, 62
 САМКОВИЧ Е.В. 82
 САМОЙЛЕНКО И.В. 12, 109
 САМСОНОВ Д.В. 59, 103
 САМЦОВ А.В. 108
 САНАРОВА К.Е. 66
 САННИКОВА А.В. 125
 САРИБЕКЯН Э.К. 28, 98
 САРИДЗЕ Э.Х. 113
 САТТОРОВ С.С. 16
 САФРОНОВА К.В. 11
 САЧКОВ В.И. 74
 СЕВЕРСКАЯ Н.В. 64
 СЕВОСТЬЯНОВА Т.И. 41
 СЕЛАХ М.Т. 80
 СЕЛИХОВА Е.А. 102
 СЕМЕНОВ А.Л. 89
 СЕМЕНОВА А.И. 47, 51, 71
 СЕМИГЛАЗОВ В.В. 29, 41, 51, 123, 143, 144, 145
 СЕМИГЛАЗОВ В.Ф. 2, 27, 35, 37, 41, 123, 145
 СЕМИГЛАЗОВА Д.В. 108
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю. 21, 41, 47, 51, 108, 109, 123, 129, 143, 144, 145
 СЕМИНА М.В. 5
 СЕРБУН П.Г. 133
 СЕРГЕЕВА Н.А. 52
 СЕРГЕЕВА И.Г. 124
 СЕРОВА Н.К. 52
 СИБГАТУЛЛИН Р.Р. 73
 СИДОРОВ И.В. 49
 СИДОРОВ С.В. 124
 СИДОРОВА А.Н. 59
 СИМОНОВА М.Е. 83
 СИНИЧЕНКОВА К.Ю. 49
 СИНЯЧКИН М.С. 101
 СКВОРЦОВ В.А. 31
 СКЛЯР С.С. 121
 СКРЕПЦОВА Н.С. 94
 СЛУЖЕВ М.И. 51, 59
 СМЕТАНИНА В.С. 17
 СМЕРНОВА О.А. 11
 СМЕРНОВА В.О. 29
 СМЕРНОВА Н.В. 91
 СМОЛИНА Е.А. 74
 СНЕТКОВ П.П. 133
 СОКОЛЕНКО А.П. 5, 17, 37, 128, 139
 СОКОЛОВ Н.Ю. 40
 СОЛОПОВА А.Е. 140
 СОФИЙЧУК А.А. 85
 СОХИБОВ С.У. 10
 СТАНЖЕВСКИЙ А.А. 66, 67
 СТАРИКОВА Э.А. 48
 СТАРИНСКИЙ В.В. 10
 СТАРЦЕВ В.Ю. 135
 СТАРЦЕВА Ж.А. 102, 104
 СТАТИВКО О.А. 72
 СТАЦЕНКО А.А. 57
 СТЕПАНЕНКО В.Ф. 68
 СТЕПАНОВА А.М. 108
 СТИЛИДИ И.С. 38
 СТОЙКО Ю.М. 106
 СТРОГАНОВА А.М. 38
 СТРОКОВА Л.А. 118
 СТРОЯКОВСКИЙ Д.Л. 40
 СТРУНИНА Ю.В. 95
 СТУКОВ А.Н. 145
 СУББОТИНА Д.Р. 9
 СУКОРЦЕВА Н.С. 127
 СУЛТАНБАЕВ А.В. 39, 70
 СУЛТАНБАЕВ М.В. 39
 СУЛТАНБАЕВА Н.И. 39
 СУРОВ Д.А. 88
 СУСПИЦЫН Е.Н. 26
 СУХИХ Е.С. 102, 104
 СУХОВА М.В. 40
 СЫРАЕВА Г.И. 69
 СЫЧЕВА И.В. 64
 ТАБАГУА Т.Т. 19, 27, 33, 34, 35
 ТАГАНОВ А.В. 131
 ТАЛЫШИНСКИЙ А.Э. 31
 ТАМКОВИЧ С.Н. 75
 ТАНЫШИН С.В. 95
 ТАРАЗОВ П.Г. 57
 ТАТИЩЕВА Ю.А. 78, 79
 ТАТЭ Э. 116
 ТАШИРЕВА Л.А. 23
 ТЕЛЕТАЕВА Г.М. 47, 51, 71, 117, 129
 ТЕРИНА Д.М. 83
 ТЕРЯН Р.А. 109
 ТИМОФЕЕВА С.В. 86
 ТИМОШКИН В.О. 94
 ТИТОВА Л.Н. 93
 ТИТОВА О.А. 137
 ТИТОВА Т.А. 36
 ТИХОНОВСКАЯ М.Н. 18
 ТКАЧЕНКО Г.А. 100
 ТКАЧЕНКО Е.В. 51, 59, 108, 123
 ТКАЧЕНКО О.Б. 59
 ТОГО А.В. 5, 17, 128, 134
 ТОЛМАЧЕВ В.М. 65
 ТОПУЗОВ Э.Э. 31, 46
 ТОШИНА Ю.К. 115
 ТРЕТЬЯКОВА Я.И. 8
 ТРИФАНОВ Ю.Н. 11
 ТРОФИМОВА О.П. 44
 ТРОФИМОВА Т.Н. 29
 ТРУНИН Ю.Ю. 52
 ТРУЩУК Ю.М. 97
 ТУЗАНКИНА И.А. 39
 ТУКВАДЗЕ З.Г. 72
 ТУРСУНЗОДА Р.А. 16
 ТЮРИН В.И. 83
 ТЮРЯЕВА Е.И. 59
 ТЯТЬКОВ С.И. 63
 УЛЬРИХ Д.Г. 19, 35
 УЛЬРИХ Е.А. 11, 121, 123
 УНГУРЯН В.М. 44
 УРАЗАЕВА А.И. 87
 УРАЗАЕВА С.И. 87
 УРМАНЧЕЕВА А.Ф. 11
 УСТИМОВ Н.С. 145
 УТЯШЕВ И.А. 109
 ФАЙЗУЛЛИН Р.Р. 44
 ФАЛАЛЕЕВА Н.А. 85
 ФАРАПОНОВА М.В. 69
 ФЕДЕНКО А.А. 99, 109
 ФЕДОРОВА И.К. 74
 ФЕДОРОВ Е.И. 81, 126
 ФЕДЬКО В.А. 36
 ФЕДЯНИН М.Ю. 40, 112, 124
 ФИЛАТОВА Л.В. 21, 41, 123
 ФИЛИПЕНКО М.Л. 8, 110, 124
 ФИЛИППОВ Э.В. 17
 ФИЛИППОВА С.Ю. 86
 ФИЛКОВСКАЯ М.Н. 145
 ФИЛОНЕНКО Д.А. 40
 ФИЛОНЕНКО Е.В. 108
 ФИЛОНОВ А.Л. 92
 ФИЛОНОВА Э.С. 76
 ФИРСОВА Н.А. 8
 ФОМИН И.Н. 111
 ФРАНЦИЯНЦ Е.М. 149 (О НЕЙ)
 ФРОЛОВА И.Г. 122
 ХАБАС Г.Н. 140
 ХАЙЛЕНКО Д.В. 32
 ХАЙЛОВА Ж.В. 6, 7
 ХАЙРУЛЛИН И.И. 7

ХАКИМОВ Х.И. 122
ХАМА Ю. 116
ХАМАНГАБА А. 83
ХАНЕВИЧ М.Д. 25
ХЕСТАНОВ Д.Б. 119
ХМЕЛЕВСКИЙ Е.В. 137
ХОДАКОВА Д.В. 84
ХОДАКОВА О.В. 10
ХОРОНЕНКО Н.А. 45
ХОРОШАВИНА А.А. 34
ХОРОШИЛОВ М.В. 36, 38
ХОССЕЙНИМОТЛАГ С.Н. 90
ХУРЦЕВ К.В. 105
ХУСЕЙНИ А.А. 22
ХУСЕЙНИ Ф. 22
ЦАПУЛИНА Е.Д. 17
ЦАУР Г.А. 8, 110
ЦЕЛУЙКО А.И. 29
ЦУКАНОВ А.С. 8, 110, 112
ЦХАЙ В.О. 74
ЧЕМБАРОВА Т.В. 86

ЧЕМИНАВА А.А. 50
ЧЕРНИКОВА Е.Н. 86
ЧЕРНИНА В.Ю. 13
ЧЕРНОВ В.И. 20, 23, 65, 74
ЧЕРНЫХ М.В. 58, 138
ЧЕРНЫШОВА А.Л. 75, 97
ЧЕРНЯКОВ А.А. 97
ЧИЖОВА К.А. 55
ЧИПИГА Л.А. 67
ЧИРКИН В.Ю. 9, 55
ЧИСТЯКОВА Е.А. 42
ЧОЙНЗОНОВ Е.Л. 74, 102
ЧУГУЕВ А.С. 53
ШАКЕРИ А. 90
ШАРАПОВА Е.В. 119
ШАРЛАЙ А.С. 49
ШАРОНОВА Т.В. 51
ШАТАЛОВ В.Г. 72
ШАТОВА Ю.С. 84, 86
ШАХЗАДОВА А.О. 10
ШЕВАЛГИН А.А. 127

ШЕВЧУК А.С. 18
ШЕСТАКОВА А.Д. 5, 83
ШЕСТОПАЛОВА Т.М. 25
ШИНКАРЕВ С.А. 100
ШИШАЕВА Е.А. 71
ШИШКАНОВА Ю.П. 59
ШКОДЕНКО О.Н. 105
ШМЕЛЕВ А.С. 9, 77
ШОЛОХОВ В.Н. 38
ШТАМ Т.А. 75
ШУЛЬГА А.А. 84
ШУМОВЕЦ В.В. 113
ЩУКИН В.В. 50
ЭБЕРТ М.А. 101
ЮКАЛЬЧУК Д.Ю. 70
ЮНУСОВА Н.В. 75
ЯГАНОВА Т.С. 19, 33, 34
ЯКОВЛЕВА М.Г. 11
ЯНГИРОВА Э.В. 38
ЯНУС Г.А. 26, 128, 130, 134, 136
ЯРМОЛЮК И.И. 77